

386846

P.- 46.676

PF/KJu  
67/650

386846

5 ENE 1970



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I.P.C.

CLASE 607 A61

SUBCLASE C K

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

entidad / ~~de nacionalidad~~ húngara

con domicilio en 21. Gyömrői ut, Budapest, Hungria

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS  
DE ACIDO ALFA-AMINOOXICARBONILHIDROXAMICO CON EFECTO  
TUBERCULOSTATICO"

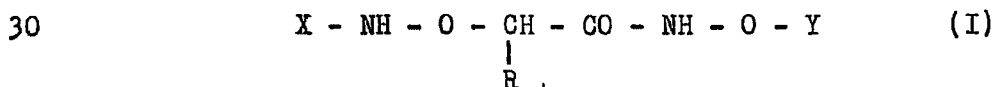
(Clase Internacional C07c)



El invento concierne a la preparación de nuevos derivados de ácido alfa-aminooxicarbonil-hidroxámico con efecto tuberculostático.

5 El representante más antiguo de los ácidos alfa-aminooxicarboxílicos, el ácido aminooxiacético, ya era conocido al final de la del siglo anterior (A. Werner, Ber. 26, 1567 /1893/); Ber. 27, 3350 /1894/). No obstante, el efecto bacteriostático de este compuesto sólo fue reconocido muchísimo más tarde (C.B. Favour, J. Bakteriolog. 55 1 /1948/); se prepararon entonces también otros derivados de este compuesto (A. Frank. K. Riedl, Mh. Chem. 92, 225 /1961/), sin que en este caso se hubiera informado tampoco acerca del efecto bacteriostático de estos compuestos. Se prepararon también otros aminooxi-derivados  
10 McHale y colaboradores, J. Chem. Soc. 1960, 225; P. Mamalis y colaboradores, J. Chem. Soc. 1960, 229; E. Testa y colaboradores, Helv. Chim. Acta 46, 766 /1963/; P. Mamalis y colaboradores, J. Med. Chem. 6, 684 /1965/; V. Markova y colaboradores, Chim. Farm. Zh. 3, 13 /1969/), algunos de los cuales también fueron ensayados en cuanto a su efecto bacteriostático (véase S. A. Price y colaboradores, Brit. J. Pharm. 15, 243 /1960/), pero hasta ahora no se pudo encontrar ningún compuesto suficientemente eficaz contra Mycobacterium tuberculosis.

25 Se ha encontrado de manera sorprendente que los sencillos derivados de ácidos alfa-aminooxicarboxílicos hasta ahora no descritos en la bibliografía, de la fórmula general I



28.12.70

5 ENE 19



en la que X significa hidrógeno o un radical acilo, R significa hidrógeno o un grupo alcoholilo, aralcoholilo o arilo e Y significa un grupo alcoholilo o cicloalcoholilo de 1 hasta 15 átomos de carbono, un grupo aralcoholilo o arilo eventualmente sustituido o, un grupo heterocíclico, así como las sales por adición de estos compuestos formadas con ácido terapéuticamente utilizables, y/o sus isómeros ópticamente activos, poseen efectos tuberculostáticos muy ventajosos.

Los nuevos compuestos de la fórmula I que se pueden preparar de acuerdo con el invento contienen en el lugar de X la mayor parte de las veces hidrógeno, pero pueden contener en este lugar también un radical acilo, el cual por su parte puede contener eventualmente también un grupo apropiado para la formación de sales. Caso de que estos compuestos, en el lugar de R contengan un átomo de hidrógeno, se trata de ácidos aminooxiacétos hidroxámicos, mientras que los compuestos en los cuales R es distinto de hidrógeno, son los ácidos alfa-amino-oxicarbonilhidroxámicos, que pueden existir en formas ópticamente activas. En primer lugar, el grupo Y puede ser un grupo bencilo sustituido de manera apropiada, pero Y puede representar también un radical alifático superior, por ejemplo un radical dodecilo.

En la bibliografía no se puede encontrar ningún indicio acerca de la preparación de compuestos de la fórmula general I; tampoco contiene ningún dato a este respecto la extensa y completa comunicación de Ilvespää y A. Marxner, *Chimia*, 18, 1 /1964/.

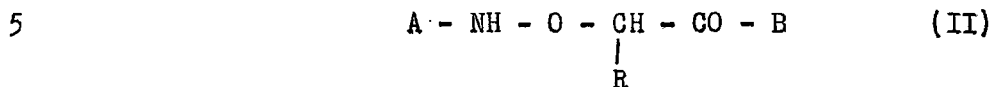
30  
28.12.70

La preparación de los compuestos de la fórmula

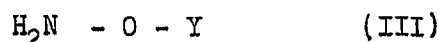


5 LUE 1976

mula general I tiene lugar de acuerdo con el invento ha-  
ciendo reaccionar un derivado de ácidos alfa-aminooxi-  
carboxílico de la fórmula general II

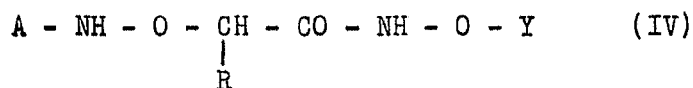


en que A representa un radical acilo o, cuando X repre-  
senta un átomo de hidrógeno en el producto de reacción a  
preparar, un grupo protector apropiado para la protección  
10 transitoria del grupo amino, ventajosamente un grupo ben-  
ciloxicarbonilo o ter-butiloxicarbonilo, B significa un  
grupo hidroxilo o un grupo apropiado para la activación  
del grupo carboxilo, ventajosamente un grupo pentacloro-  
fenoxi, un átomo de halógeno o un grupo N<sub>3</sub>, y R tiene el  
15 significado anterior, con derivados de hidroxilamina de  
la fórmula general III



en que A, R e Y tienen los significados anteriores.

20 Los compuestos obtenidos de este modo, de  
la fórmula general IV



25 en que A, R e Y tienen los significados anteriores, son  
transformados luego eventualmente mediante la eliminación  
del grupo protector que se lleva a cabo de manera de por  
sí conocida, en el producto final deseado de la fórmula general  
I o en una sal por adición de ácido terapéuticamente uti-  
30 lizable del mismo.

28.12.70

386846

5 ENE 1970



5 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos de este modo, que en el lugar de X contienen un átomo de hidrógeno, pueden ser acilados eventualmente de manera de por sí conocida en sus grupos amino; dichos derivados acílicos se pueden obtener no obstante también utilizando compuestos de partida de la fórmula general II, los cuales en el lugar de A ya contienen el grupo acilo deseado.

10 Si en calidad de sustancias de partida se utilizan compuestos de la fórmula general II ópticamente activos, entonces en calidad de productos de reacción se obtienen los compuestos de las fórmulas generales IV o I ópticamente activas correspondientes, mientras que en el caso de la utilización de compuestos de partida de la  
15 fórmula general II ópticamente inactivos se obtienen productos finales de la fórmula general I, que pueden ser desdoblados de manera de por sí conocida en los antípodas ópticamente activos.

20 Las sustancias de partida de la fórmula general II son hechas reaccionar a la temperatura ambiente de manera usual, en disolventes orgánicos, con los compuestos de la fórmula III; el progreso de la reacción se puede vigilar entonces mediante cromatografía en capa delgada.

25 El tratamiento de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo de manera sencilla; los métodos a utilizar en casos dados dependen del modo en que el grupo carboxilo de la sustancia de partida había sido activado. El exceso de sustancia de partida puede ser eliminado mediante la simple extracción por agitación de la  
30

28.12.70

5 ENE 1976



mezcla de reacción con disolventes orgánicos, pudiendo recuperarse entonces en forma pura el producto deseado de la fórmula general IV por recristalización en disolventes apropiados.

5                   La transformación del producto de reacción obtenido de la fórmula general IV en el deseado producto final de la fórmula general I puede tener lugar entonces de un modo dependiente de la naturaleza del grupo protector utilizado. Si, para la separación del grupo protector,  
10 se utiliza bromuro de hidrógeno o ácido clorhídrico disuelto en acetato de etilo, en calidad de producto de reacción se obtiene la correspondiente sal del compuesto de la fórmula general I, que puede ser separada directamente desde la mezcla de reacción, dado que estas sales son prácticamente insolubles en éter.  
15

                  De acuerdo con un modo de realización especialmente ventajoso del procedimiento, para la protección transitoria del grupo amino de la sustancia de partida de la fórmula general II se utiliza el grupo terbutiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo, y se activa el grupo carboxilo por transformación en el éster pentaclorofenílico o mediante la utilización de dicitclohexil-carbodiimida. De este modo se obtienen los compuestos protegidos de la fórmula general IV con excelentes rendimientos y pueden ser transformados luego por tratamiento con un ácido en los  
20 productos finales deseados de la fórmula general I. Estos últimos, dependiendo de las condiciones de realización utilizadas, pueden obtenerse en la forma de bases libres o en la forma de sales por adición de ácido. A partir de las sales por adición de ácido obtenidas se pueden libe-  
25

30  
28.12.70

386846

5 ENE 1976



rar de manera de por sí conocida las bases correspondientes, y las bases pueden ser transformadas también según métodos de por sí conocidos, en sales por adición de ácido convenientes formadas con ácidos utilizables terapéuticamente.

5

Los nuevos compuestos de la fórmula general I preparados de acuerdo con el invento inhiben "in vitro" en grado considerable el desarrollo de la cepa *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>, así como también el desarrollo de cepas de este organismo resistentes contra hidrazida de ácido isonicotínico, ácido para-aminosalicílico y estreptomycin. El grado de la inhibición es especialmente llamativo por ejemplo en el caso del compuesto descrito en el siguiente ejemplo 1, donde la concentración inhibitoria mínima se encuentra por debajo de 1 mcg/ml. Los ensayos realizados "in vivo" en el cobaya han confirmado también la eficacia de estos compuestos. Los animales infectados con 0,01 mg de bacterias/kg de peso corporal (calculado sobre el peso de bacterias húmedas) fueron tratados durante 90 días con dosis diarias de 5 mg/kg de la sustancia activa, a continuación los animales fueron muertos y los cinco órganos usuales fueron investigados en cuanto al grado de infección, y los valores encontrados fueron registrados según la gravedad de la infección mediante números de 0 hasta 5. El valor medio obtenido en el grupo testigo era de 9,8, mientras que el grupo tratado tenía un valor medio de 5,4.

10

15

20.

25

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados en la terapia por vía oral y/o parenteral, en la forma de tabletas, grageas, inyecciones,

30

28.12.70



infusiones o supositorios. La dosis diaria puede ascender en el caso de pacientes adultos a 7 hasta 50 mg/kg.

La preparación de los nuevos compuestos es explicada con más detalle mediante los siguientes ejemplos:  
5 los valores cromatográficos indicados en los ejemplos fueron determinados sobre gél de sílice de acuerdo con Stahl, con el sistema n-hexano-acetato de etilo-cloroformo 1:1:8, y el revelado tuvo lugar de acuerdo con el método usual de  $Cl_2$  + toluidina.

10 La estructura de los compuestos preparados fue controlada por espectroscopia de IR y de RMN.

Ejemplo 1:

a) N-(N'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-O-  
—para-clorobencilhidroxilamina.

15 a<sub>1</sub>) 4,53 g (0,01 milimoles) de éster penta-clorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 50 ml de dioxano absoluto, la solución fue mezclada con 1,94 g (0,01 milimoles) de clorhidrato de O-para-clorobencilhidroxilamina, y luego a la solución agitada se añadieron gota a gota bajo enfriamiento,  
20 2,76 ml (0,02 milimoles) de trietilamina absoluta. La agitación se continuó a la temperatura ambiente durante 3 horas más, y luego la mezcla de reacción se mezcló con 0,18 ml de dimetilaminoetilamina y después de 30 minutos se separó por destilación el disolvente bajo presión reducida. El residuo fue sometido a un reparto entre 30 ml de acetato de etilo y 10 ml de ácido clorhídrico 1 N, la fase en acetato de etilo fue extraída por agitación dos veces cada vez con 10 ml de ácido clorhídrico 1 N, y luego dos veces cada vez con 10 ml de agua, fue secada,  
25 y fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida.  
30

28.12.70

- 8 -

386846



5 LINE

El residuo fue cristalizado en acetato de etilo. De este modo se obtuvieron 2,83 g (78% de la teoría) de N-N'-benciloxicarbonil-aminoxiacetil)-O-para-clorobencilhidroxilamina; p. de f.: 123-124°C.  $R_f = 0,52$ .

5

Análisis:

Calculado: C 56,1 %, H 4,7 %, N 7,7 %, Cl 9,8 %;

Encontrado: C 56,1 %, H 4,7 %, N 7,6 %, Cl 9,8 %.

10

a<sub>2</sub>) 13,3 g (86,5 milimoles) de clorhidrato de O-para-clorobencilhidroxilamina fueron disueltos en 150 ml de piridina absoluta, la solución fue mezclada gota a gota bajo agitación y enfriamiento con 9,45 ml (68,5 milimoles) de trietilamina absoluta, y después de 30 minutos se eliminó por filtración la sal de trietilamina separada (8,55 g, 91% de la teoría). El producto filtrado fue mezclado con 15,4 g (68,5 milimoles) de ácido N-benciloxicarbonil-aminoxiacético y 15,55 g (75,5 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida bajo enfriamiento, y se dejó reposar la mezcla de reacción durante lanoche. Luego se añadieron 1,5 ml de ácido acético glacial y se separó por filtración la dicitclohexilurea separada (14,0 g, 83% de la teoría). El filtrado fue evaporado hasta sequedad bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en 350 ml de acetato de etilo y fue extraído por agitación tres veces cada vez con 100 ml de lejía de sosa 2 N. La fase acuosa reunida fue neutralizada por enfriamiento y agitación con ácido clorhídrico concentrado, y fue extraída tres veces cada vez con 100 ml de acetato de etilo.- Los extractos en acetato de etilo fueron reunidos, secados y evaporados hasta sequedad bajo presión reducida; el residuo fue cristalizado en cloro-

15

20

25

30

5 ENE 1971



5 formo-éter de petróleo. De este modo se obtuvieron 15,9 g (64% de la teoría) de N-(N'-benciloxicarbonil-aminooxi-acetil)-O-para-clorobencil-hidroxilamina; las constantes físicas de este producto son idénticas a las del compuesto obtenido según el ejemplo a<sub>1</sub>).

10 a<sub>3</sub>) 2,25 g (10 milimoles) de ácido N-benciloxicarbonil-amino-oxiacético fueron disueltos en 15 ml de dimetilformamida absoluta. La solución fue enfriada a -10°C y fue mezclada gota a gota bajo agitación con 1,4 ml (10 milimoles) de trietilamina absoluta y con 1,3 ml (10 milimoles) de éster isobutílico de ácido clorocarbónico. La mezcla de reacción fue agitada a -10°C durante otros 15 minutos, luego fue mezclada con 1,94 g (10 milimoles) de clorhidrato de O-para-clorobencil-hidroxilamina y 1,4 ml (10 milimoles) de trietilamina absoluta, y a 15 continuacín fue llevada a la temperatura ambiente en el espacio de 30 minutos con agitación adicional. Se añadieron a la mezcla de reacción 10 ml de agua y luego 40 ml de lejía de sosa 2 N y a continuación se extrajo la mezcla dos veces cada vez con 15 ml de acetato de etilo. La fase acuosa fue neutralizada con ácido clorhídrico concentrado bajo 20 agitación y enfriamiento, y fue extraída tres veces cada vez con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo fue cristalizado en acetato de etilo. Se 25 obtuvieron 1,65 g de N-(N'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-O-para-clorobencil-hidroxilamina (idéntica al producto obtenido según el ejemplo 1 a<sub>3</sub>).

30 b) Bromhidrato de N-aminooxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxil-amina.

28.12.70



15

59,78 g (164 milimoles) de N-(N'-benciloxi-carbonil-aminoxiacetil)-O-para-clorobencil-hidroxi-lamina fueron suspendidos en 60 ml de ácido acético glacial, luego se añadieron 240 ml de una solución de 4 moles/litro de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial bajo agi-tación y con exclusión de la humedad del aire. La mezcla fue agitada durante 30 minutos a la temperatura ambiente, luego se añadieron 2 litros de éter absoluto y el produc-to bruto precipitado de este modo fue recristalizado en la mezcla de 250 ml de etanol absoluto y 2200 ml de éter abso-luto. Se obtuvieron 42,85 g (84% de la teoría) de bromhidra-to de N-aminoxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxi-lamina; p. de f. 165-166°C.

5

10

Análisis:

15

Calculado: C 34,8 %, H 3,9 %, N 9,0 %, Cl 11,4 %, Br 25,7 %;  
Encontrado: C 34,8 %, H 4,0%, N 9,0 %, Cl 11,4 %, Br 25,7 %

Ejemplo 2:

a) N-(N'-benciloxicarbonil-aminoxiacetil)-  
O-etil-hidroxi-lamina).

20

25

a<sub>1</sub>) 2,48 g (11 milimoles) de ácido N-ben-ciloxicarbonil-amino-oxiacético fueron disueltos en 25 ml de dimetilformamida absoluta, luego la solución fue mezcla-da bajo agitación y enfriamiento con 0,97 g (10 milimoles) de clorhidrato de O-etil-hidroxi-lamina, 1,4 ml (10 mili-moles) de trietilamina absoluta y 2,26 g (11 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción fue de-jada reposar durante la noche. La dicitclohexilurea sepa-rada fue filtrada, y el producto filtrado fue evaporado hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue di-suelto en 20 ml de acetato de etilo y la solución fue ex-

5 DIC 1974



traída tres veces cada vez con 7 ml de lejía de sosa  
2 N. La fase acuosa reunida fue neutralizada con ácido  
clorhídrico concentrado bajo agitación y enfriamiento, y  
fue extraída tres veces cada vez con 10 ml de acetato de  
5 etilo. La fase orgánica reunida fue secada, fue evapora-  
da hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo fue  
cristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo. De  
este modo se obtuvieron 1,62 g (61% de la teoría) de N-  
(N'-benciloxicarbonil-aminoxiacetil)-O-etilhidroxilami-  
10 na; p. de f. 69-70°C.  $R_f = 0,32$ .

Análisis:

Calculado: C 53,7 %, H 6,0 %

Encontrado: C 53,7 %, H 6,1 %.

a<sub>2</sub>) 4,73 g (10 milimoles) de éster penta-  
15 clorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminoxiacéti-  
co fueron disueltos en 40 ml de dimetilformamida absolu-  
ta, la solución fue mezclada bajo enfriamiento y agitación  
con 1,17 g (12 milimoles) de clorhidrato de O-etil-hi-  
droxilamina y con 1,66 ml (12 milimoles) de trietilamina  
20 absoluta, y la mezcla fue dejada reposar durante la noche  
a la temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción  
fue tratada del modo descrito en a<sub>1</sub>); se obtuvieron 1,78  
g (67% de la teoría) del producto idéntico al compuesto  
descrito en a<sub>1</sub>).

25 b) Bromhidrato de N-aminoxiacetil-O-etil-  
hidroxilamina.

0,62 g de N-(N'-benciloxicarbonil-aminoxi-  
acetil)-O-etil-hidroxilamina fueron hechos reaccionar del  
modo descrito en el ejemplo lb) con ácido bromhídrico di-  
30 suelto en ácido acético glacial. Se obtuvieron 0,43 g

28.12.70

386846

5 DE 197



(87% de la teoría) de bromhidrato de N-aminoxiacetil-O-etil-hidroxi-  
lamina; p. de f. 127°C.

Análisis:

Calculado: C 22,3 %, H 5,1 %, Br 37,2 %;

5 Encontrado: C 22,2 %, H 5,0 %, Br 37,1 %.

Ejemplo 3:

a) N-(N'-ter-butiloxicarbonil-aminoxiacetil)-O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina.

10 2,39 g (10 milimoles) de clorhidrato de O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina fueron disueltos en 25 ml de dimetilfor-  
mamida absoluta y la solución fue mezclada a 0°C con 1,38  
ml (10 milimoles) de trietilamina absoluta. Después de 30  
minutos se separó por filtración la sal de trietilamina  
15 (1,25 g, 91% de la teoría). El producto filtrado fue mezcla-  
do, bajo agitación y enfriamiento, con 2,1 g (11 milimoles)  
de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminoxiacético y 2,26 g  
(11 milimoles de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla fue  
dejada reposar durante 4 horas, luego se separó por filtra-  
ción la dicitclohexilurea separada (1,98 g, 81% de la teoría)  
20 y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida el pro-  
ducto filtrado. El residuo fue disuelto en 30 ml de aceta-  
to de etilo y la solución fue lavada primero con 10 ml de  
agua, luego dos veces cada vez con 10 ml de solución 1 M  
25 de carbonato de sodio y finalmente de nuevo con 10 ml de  
agua. La fase orgánica fue secada, fue evaporada hasta se-  
quedad bajo presión reducida y el residuo fue cristalizado

28.12.70

386846



5

en acetato de etilo. De este modo se obtuvieron 2,95 g (97% de la teoría) de N-(N'-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacetil)-O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina; p. de f. 116-118°C.  
R<sub>f</sub> = 0,64.

5

Análisis:

Calculado: C 61,0 %, H 10,2 %;

Encontrado: C 61,1 %, H 10,2 %.

b) Clorhidrato de N-aminooxiacetil-O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina.

10

1,95 g (5,2 milimoles) de N-(N'-ter-butiloxicarbonil-amino-oxiacetil)-O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina fueron disueltos en 7 ml de acetato de etilo absoluto, la  
solución fue mezclada a la temperatura ambiente con 7 ml  
de solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en  
acetato de etilo, y después fue agitada durante 30 minutos.  
Los cristales separados fueron filtrados, fueron lavados  
con éter absoluto y fueron recristalizados en éter/etanol.  
Se obtuvieron 1,45 g (95% de la teoría) de clorhidrato de  
N-aminooxiacetil-O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina, p. de f.  
125-126°C.

15

20

Análisis:

Calculado: C 52,8 %, H 9,9 %, Cl 11,9 %;

Encontrado: C 52,7 %, H 10,0%, Cl 11,9 %.

Ejemplo 4

25

a) N-[N'-(N''-benciloxicarbonil-aminooxi-  
acetil)-aminooxiacetil]-O-para-clorobencil-hidroxi-  
lamina.

0,6 g (2,6 milimoles) de N-aminooxi-  
acetil-O-para-clorobencil-hidroxi-  
lamina fueron hechos reaccio-  
nar del modo descrito en el Ejemplo 1 a<sub>1</sub>) , con 1,14 g

30

28.12.70

386846

5 ENE 1978



(2,4 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminoxiacético. Después del tratamiento de la mezcla de reacción se obtuvieron 0,76 g (72% de la teoría) de N-[N'-(N''-benciloxicarbonil-aminoxiacetil)-aminoxiacetil]-O-para-clorobencil-hidroxilamina, p. de f. 70-73°C, R<sub>f</sub> = 0,34.

Análisis:

Calculado: C 52,1 %, H 4,6%, N 9,6 %, Cl 8,1 %;

Encontrado: C 52,0 %, H 4,7%, N 9,6 %, Cl 8,1 %.

10 b) Clorhidrato de N-(N'-aminoxiacetil)-aminoxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxilamina.

2,5 g (8 milimoles) de bromhidrato de N-aminoxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxilamina fueron mezclados con 1,1 ml (8 milimoles) de trietilamina. Después de 15 minutos se separó por filtración el bromhidrato de trietilamina, se mezcló el producto filtrado con 3,16 g (7,2 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxi-carbonil-aminoxiacético, y se dejó reposar durante la noche. El disolvente fue luego separado por destilación bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en 30 ml de acetato de etilo y fue extraído por agitación cuatro veces cada vez con 5 ml de ácido clorhídrico, y luego dos veces cada vez con 5 ml de agua. La fase orgánica fue secada y fue evaporada bajo presión reducida, y el aceite obtenido como residuo (3,9 g) fue tratado de la manera descrita en el ejemplo 2b) con una solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. De este modo se obtuvieron 1,65 g (87% de la teoría) de clorhidrato de N-(N'-aminoxiacetil)-aminoxiacetil-

28.12.70

386846

5 ENE 1971



O-para-clorobencil-hidroxilamina; p. de f. 164-166°C (en etanol/éster).

Análisis:

Calculado: C 38,8 %, H 4,5 %, Cl 20,9 %;

5 Encontrado: C 38,6 %, H 4,6 %, Cl 20,8 %.

Ejemplo 5:

a) N- $\int$ N'-(N''-benciloxycarbonil-glicil)-aminooxiacetil  $\int$ -O-para-clorobencil-hidroxilamina.

10 0,45 g (2 milimoles) de N-aminooxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxilamina fueron hechos reaccionar de la manera descrita en el Ejemplo 1 a<sub>1</sub>) con 0,82 g (1,8 milimoles) de éster pentaclorofenílico de N-benciloxycarbonil-glicina. Después del tratamiento de la mezcla de  
15 reacción se obtuvieron 0,56 g (74% de la teoría) de N- $\int$ N'-(N''-bencil-oxycarbonil-glicil)-aminooxiacetil  $\int$ -O-para-clorobencil-hidroxilamina; p. de f. 140-143°C. R<sub>f</sub> = 0,3.

Análisis:

Calculado: C 54,2 %, H 4,8 %, N 10,0 %, Cl 8,4 %;

20 Encontrado: C 54,2 %, H 4,8 %, N 10,0 %, Cl 8,4 %.

b) Bromhidrato de N- $\int$ N'-(glicil)-aminooxiacetil  $\int$ -O-para-clorobencil-hidroxilamina.

25 0,36 g (0,9 milimoles) de N- $\int$ N'-(N''-benciloxycarbonil-glicil)-aminooxiacetil  $\int$ -O-para-clorobencil-hidroxilamina fueron disueltos en 2,0 ml de solución de 4 moles/litro de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial bajo agitación y bajo exclusión de la humedad del aire. Después de 45 minutos se añadieron 20 ml  
30 de éter, el producto precipitado fue separado, fue filtrado y fue lavado con éter absoluto. Después de recris-

28.12.70

386846

5 LNE. 73



talizar en la mezcla de etanol absoluto y de éter absoluto se obtuvieron 0,28 g (85% de la teoría) de bromhidrato de N-(N'-(glicil)-aminooxiacetil)-O-para-clorobencil-hidro-xilamina; p. de f. 152-154°C.

5

Análisis:

Calculado: C 35,8%, H 4,1%, N 11,4%, Cl 9,6%, Br 21,7%;

Encontrado: C 35,9%, H 4,2%, N 11,5%, Cl 9,7%, Br 21,7%.

Ejemplo 6:

10

a) N-(N'-ter-butiloxicarbonil)-alfa-amino-oxipropionil-O-para-clorobencil-hidro-xilamina.

15

1,73 g (3,8 milimoles) de éster pentaclo-rofenílico de ácido N-alfa-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-propiónico fueron disueltos en 15 ml de dioxano anhidro y fueron mezclados con 0,82 g (4,2 milimoles) de clorhidra-to de O-para-clorobencil-hidro-xilamina. La solución fue enfriada a + 10°C y fue mezclada gota a gota bajo agitación con 0,59 ml (4,2 milimoles) de trietilamina. La mezcla de reacción fue dejada reposar durante la noche, luego se se-paró por filtración el clorhidrato de trietilamina preci-pitado y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida el producto filtrado. El residuo fue disuelto en 10 ml de ace-tato de etilo y la solución fue extraída por agitación tres veces cada vez con 3 ml de solución 1 N de ácido clorhi-drico y luego dos veces cada vez con 3 ml de agua. Después del secado, la solución fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtuvieron 1,2 g de N-(N'-ter-butiloxi-carbonil)-alfa-aminooxipropionil-O-para-clorobencil-hidro-xilamina en la forma de un jarabe espeso.

20

25

30

b) Clorhidrato de N-(alfa-aminooxipropio-

28.12.70

- 17 -

386846

5 ENE 1971



nil)-O-para-clorobencil-hidroxilamina.

0,48 g (1,4 milimoles) de N-(N'-ter-butilo  
xicarbonil-alfa-aminooxipropionil)-O-para-clorobencil-hi-  
droxilamina fue disuelta en 4,0 ml de solución de 4 moles/li-  
5 tro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, y fue agi-  
tada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego  
se mezcló la solución con 10 ml de éter anhidro, se separó  
por filtración el producto cristalino y se recristalizó  
en una mezcla de etanol absoluto y éter absoluto. Se ob-  
tuvieron 0,34 g (87% de la teoría) de clorhidrato de N-(al-  
10 fa-aminooxipropionil)-O-para-clorobencil-hidroxilamina;  
p. de f. 197-201°C.  $\alpha_D^{25} = + 58^\circ$  (c = 1; en etanol).

Análisis:

Calculado: C 42,8%, H 5,0 %, Cl 25,2 %;  
15 Encontrado: C 42,8%, H 5,0 %, Cl 25,2 %.

Ejemplo 7:

Clorhidrato de N-aminooxiacetil-O-para-  
nitrobencil-hidroxil-amina.

2,25 g (0,011 moles) de clorhidrato de O-  
20 para-nitrobencil-hidroxilamina fueron disueltos en 30 ml  
de dioxano absoluto, la solución fue mezclada con 1,54 ml  
(0,011 moles) de trietilamina, el clorhidrato de trietila-  
monio separado fue filtrado, el producto filtrado fue mez-  
clado con 4,39 g (0,010 moles) de éster pentaclorofenílico  
25 de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético y la mez-  
cla de reacción fue dejada reposar durante 16 horas a la  
temperatura ambiente. Luego, el disolvente fue evaporado  
a 50°C bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en  
40 ml de acetato de etilo y la solución fue extraída por  
30 agitación con 10 ml de solución 1 M de bicarbonato de sodio,

28.12.70

- 18 -

386846



5 ENE 1971

luego con 10 ml de agua, tres veces cada vez con 10 ml de solución 0,1 N de ácido clorhídrico, y finalmente con 10 ml de agua. La fase orgánica separada fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 10 ml de solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos con exclusión de la humedad del aire. La mezcla fue mezclada con 20 ml de éter absoluto, los cristales separados fueron filtrados, y fueron recristalizados en etanol/éter. Se obtuvieron 1,72 g (62% de la teoría) de clorhidrato de N-aminooxiacetil-O-para-nitrobencil-hidroxilamina; p. de f. 176-180°C.;  $R_f = 0,18$ .

Análisis:

Calculado: C 39,0 %, H 4,4 %, Cl 12,8 %;  
Encontrado: C 39,2 %, H 4,5 %, Cl 12,9 %.

Ejemplo 8:

Clorhidrato de N-aminooxiacetil-O-bencil-hidroxilamina.

4,39 g (0,010 moles) de éster pentaclo-rofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminoociacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 7 con 1,75 g (0,011 moles) de bromhidrato de O-bencil-hidroxilamina. Se obtuvieron 1,80 g (77,5% de la teoría) de clorhidrato de N-aminooxiacetil-O-bencil-hidroxilamina; p. de f. 163-165°C;  $R_f = 0,21$ .

Análisis:

Calculado: C 46,5 %, H 5,6 %, Cl 15,3 %;  
Encontrado: C 46,5 %, H 5,8 %, Cl 15,2 %.

Ejemplo 9:

30  
28.12.70

- 19 -

386846



511

a) N-(N<sup>o</sup>-alfa-ter-butiloxicarbonil-aminoxi-beta-fenil-propionil)-O-etil-hidroxi-  
lamina.

5 3,28 g (0,0062 moles) de éster pentaclo-  
rofenílico de ácido N-alfa-ter-butiloxicarbonil-aminoxi-  
beta-fenil-propiónico fueron hechos reaccionar de acuerdo  
con el Ejemplo 7 con 0,64 g (0,0065 moles) de clorhidrato  
de O-etil-hidroxi-  
10 lamina. El producto bruto fue recrista-  
lizado en la mezcla de acetato de etilo y n-heptano. Se  
obtuvieron 1,45 g (73% de la teoría) de N-(N<sup>o</sup>-alfa-ter-  
butil-butiloxicarbonil-amino-oxi-beta-fenil-propionil)-  
O-etil-hidroxi-  
25 lamina; p. de f. 94°C.;  $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c} = +64^{\circ}$   
(c = 1, en etanol); R<sub>F</sub> = 0,63.

Análisis:

15 Calculado: C 59,2 %, H 7,4 %;  
Encontrado: C 59,1 %, H 7,5 %.

b) Clorhidrato de N-alfa-aminoxi-beta-  
fenil-propionil-O-etil-hidroxi-  
lamina.

20 0,95 g (0,0029 moles) de N-(N<sup>o</sup>-alfa-ter-  
butiloxicarbonil-aminoxi-beta-fenil-propionil)-O-etil-  
hidroxi-  
lamina fueron hechos reaccionar de acuerdo con el  
Ejemplo 7 con 6,0 ml de solución de 4,0 moles/litro de  
cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Se obtuvieron  
0,67 g (90,5% de la teoría) de clorhidrato de N-alfa-ami-  
25 noxi-beta-fenil-propionil-O-etil-hidroxi-  
lamina; p. de f. 149-152°C.;  $\frac{[\alpha]_D^{25}}{c} = +25^{\circ}$  (c = 0,5 en etanol).

Análisis:

30 Calculado: C 51,8 %, H 4,7 %, Cl 13,9 %;  
Encontrado: C 51,8 %, H 4,8 %, Cl 13,9 %.

386846

5 ENE 197



Ejemplo 10:

Clorhidrato de N-alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil-O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina.

3,28 g (0,0062 moles) de éster pentaclo-  
5 rofenílico de ácido alfa-N-ter-butiloxi-carbonil-amino-  
oxi-beta-fenil-propiónico fueron hechos reaccionar, de  
acuerdo con el ejemplo 7, con 1,55 g (0,0065 moles) de  
clorhidrato de O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina. Se obtuvieron  
2,03 g (82% de la teoría) de clorhidrato de N-alfa-amino-  
10 oxi-beta-fenil-ropionil-O-n-dodecil-hidroxi-  
lamina; p. de  
f.: 147-152°C;  $\frac{1}{D} \frac{25}{D} = + 15,0^{\circ}\text{C}$  (c = 0,9; etanol al  
95%).

Análisis:

Calculado: C 62,9 %, H 9,3 %, Cl 8,8 %;

15 Encontrado: C 62,8 %, H 9,4 %, Cl 8,9 %.

Ejemplo 11:

Clorhidrato de N-DL-aminooxifenilacetil-  
O-para-clorobencil-hidroxi-  
lamina.

1,70 g (0,003 moles) de éster pentaclo-  
20 rofenílico de ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-  
fenilacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el  
Ejemplo 7 con 0,64 g (0,0033 moles) de clorhidrato de O-  
para-clorobencil-hidroxi-  
lamina. Se obtuvieron 0,80 g (77%  
de la teoría) de clorhidrato de N-DL-aminooxifenilacetil-  
25 O-para-clorobencil-hidroxi-  
lamina; p. de f. 215-218°C.

Análisis:

Calculado: C 52,5 %, H 4,7 %, N 8,2 %, Cl 20,6 %;

Encontrado: C 52,5 %, H 4,8 %, N 8,1 %, Cl 20,7 %.

Ejemplo 12:

Clorhidrato de N-(N'-glicil)-aminooxia-

30

28.1.2.70

5 ENE 1978



cetil-O-para-nitrobencil-hidroxi-  
lamina.

0,55 g (0,002 moles) de clorhidrato de N-  
aminoociacetil-O-para-nitrobencil-hidroxi-  
lamina fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 7 con 0,76 g  
5 (0,0018 moles) de éster pentaclorofenilico de N-ter-butil-  
oxicarbonil-glicina. Se obtuvieron 0,46 g (70% de la teo-  
ría) de clorhidrato de N-(N'-glicil)-aminooxiacetil-O-  
para-nitrobencil-hidroxi-  
lamina; p. de f. 234-236°C.

Análisis:

10 Calculado: C 39,5%, H 4,5 %, N 16,8 %, Cl 10,6 %;  
Encontrado: C 39,5%, H 4,6 %, N 16,9 %, Cl 10,5 %.

Ejemplo 13:

N-(N'-carbamoil)-aminooxiacetil-O-para-  
clorobencil-hidroxi-  
lamina.

15 3,11 g (0,010 moles) de bromhidrato de  
N-aminooxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxi-  
lamina fueron disueltos en 10 ml de agua. La solución fue enfriada a +  
5°C, fue mezclada con 10 ml de solución 1 N de ácido clorhí-  
drico y luego, en el espacio de 15 minutos, se añadieron  
20 0,90 g (0,0011 moles) de cianato de potasio sólido en pe-  
queñas porciones. La mezcla fue agitada durante 30 minutos  
a la temperatura ambiente, luego se separaron por filtra-  
ción los cristales separados y se lavaron con agua. Se ob-  
tuvieron 2,15 g (79% de la teoría) de producto bruto; p.  
25 de f. 121-123°C. Este producto bruto fue recristalizado  
en etanol caliente; de este modo se obtuvieron 1,90 g (69,5%  
de la teoría) de N-(N'-carbamoil)-aminooxiacetil-O-para-clo-  
robencil-hidroxi-  
lamina; p. de f. 130-132°C.

Análisis:

30 Calculado : C 44,0 %, H 4,4 %;

28.12.70

- 22 -

386846



5 ENE 1971

Encontrado: C 43,9 %, H 4,4 %.

Ejemplo 14:

N-(N'-acetil)-aminooxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxilamina.

5 3,11 g (0,010 moles) de bromhidrato de N-aminooxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxilamina fueron disueltos en 25 ml de piridina absoluta, la solución fue enfriada a +5°C, fue mezclada con 1,40 ml de trietilamina, y luego se añadieron gota a gota en el espacio de 20 minutos, 0,80 ml (0,0113 moles) de cloruro de ácido acético, y la mezcla de reacción fue agitada durante una hora a la temperatura ambiente. Luego se diluyó la mezcla con 75 ml de agua y se extrajo una vez con 50 ml., y luego dos veces cada vez con 25 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida fue lavada dos veces cada vez con 20 ml de agua, fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado en acetato de etilo. Se obtuvieron 2,07 g (76,5% de la teoría) de N-(N'-acetil)-aminooxiacetil-O-para-clorobencil-hidroxilamina; p. de f. 103-104°C.  $R_f = 0,52$ .

Análisis:

Calculado: C 48,8 %, H 4,1 %, N 10,4 %;

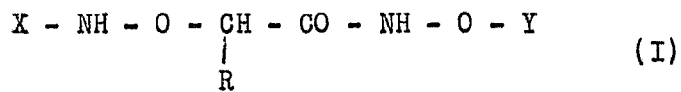
Encontrado: C 48,7 %, H 4,2 %, N 10,3 %.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, el día 29 de Diciembre de 1969, bajo el N° RI-384, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

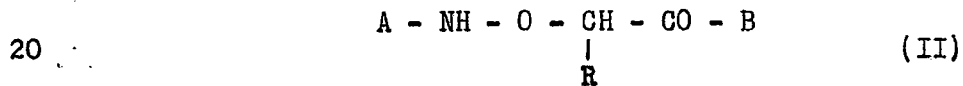


Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido alfa-aminooxicarbonil-hidroxámico con efecto tuberculostático de la fórmula general I



10 en la que X significa hidrógeno o un grupo acilo; R significa hidrógeno, un grupo alcoholo, aralcoholo o arilo; Y significa un grupo alcoholo o cicloalcoholo de 1 hasta 15 átomos de carbono, un grupo aralcoholo o arilo eventualmente sustituido o un grupo heterocíclico, así como de sus  
15 sales por adición de ácido farmacéuticamente utilizables y de las formas ópticamente activas de estos compuestos, caracterizado porque se hacen reaccionar derivados de ácidos alfa-aminooxicarboxílicos de la fórmula general II



25 en que A significa un radical acilo o - cuando X representa un átomo de hidrógeno en el producto de reacción a preparar - un grupo protector apropiado para la protección transitoria del grupo amino, ventajosamente un grupo benciloxicarbonilo o ter-butiloxicarbonilo, B significa un grupo hidroxilo o un grupo apropiado para la activación del grupo carboxilo, ventajosamente un grupo pentaclorofenoxi, un átomo de halógeno o un grupo N<sub>3</sub>, y R tiene el  
30 significado anterior, con derivados de hidroxilamina de la

Handwritten signature and date: 28.12.70

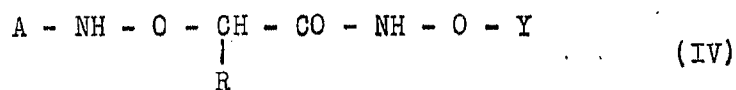
5 ENE 1970



fórmula general III



5 en que A, R e Y tienen los significados anteriores, y eventualmente, desde el producto de reacción obtenido de la fórmula general IV



10 en que A, R e Y tienen los significados anteriores, se separa de manera de por sí conocida el grupo protector introducido para la protección transitoria del grupo amina, y se transforma el compuesto obtenido de la fórmula general I en caso deseado en una sal por adición de ácido  
15 farmacéuticamente utilizable y/o en caso deseado se N-acila y/o en caso deseado se desdobla el compuesto de la fórmula general I obtenido en forma racémica, de manera de por sí conocida, en los isómeros ópticamente activos.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo carboxilo de la sustancia de partida de la fórmula general II se activa con diciclohexilcarbodiimida.

25 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia de partida de la fórmula general II se utiliza en la forma del éster pentaclorofenílico.

30 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia de partida de la fórmula general II que contiene un átomo de carbono asimétrico se utiliza en forma ópticamente activa.

28.12.70

5 ENE 1971



5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de sustancia de partida de la fórmula general III se utiliza O-para-clorobencil-hidroxilamina o O-dodecil-hidroxilamina.

5  
6.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N-aminooxi-acetil-O-para-clorobencil-hidroxilamina, caracterizado porque se hace reaccionar ésterpentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético con O-para-clorobencil-hidro-  
10 xilamina y se trata el producto obtenido con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo.

7.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO ALFA-AMINOOXICARBONILHIDROXAMICO CON EFECTO TUBERCULOSTATICO.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 ENE 1971  
P.A.

Alberto de LIZASOLA  
Por Fedatario *Alvarez*

28/12.70  
fb.