



392942

392942

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

| | |
|----------------------|-------------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I.P.C. | |
| CLASE <u>e 07</u> | <u>A 61</u> |
| SUBCLASE <u>e</u> | <u>k</u> |

a favor de INSTITUTO LUSO-FARMACO, S.A.R.L., entidad portuguesa, domiciliada en Lisboa (Portugal), Rua do Quelhas, 8, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS SUSTITUIDAS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de amidas substituídas de fórmula general:



5. en la cual R_1 representa un grupo acetilo, propionilo, benzóilo, 2-furanoilo, fenil-sulfonilo, nicotinoilo, 1-metil-4-propil-2-pirrolidinoilo, 3-amino-6-cloro-2-pirazinoilo o 3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinoilo, y R_2 representa un grupo 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-10. -alfa-D-galacto-ortopiraniilo, que consiste en hidrolizar un compuesto de fórmula general:

392942

17 J

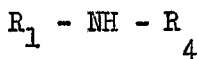


II

5. en la cual R_1 tiene el significado definido antes y R_3 representa un grupo 2,3,4-tritosilato de 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-alfa-D-galacto-octapiraniilo o 2,3,4-trimetansulfonato de 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-alfa-D-galacto-octapiraniilo.

Los compuestos iniciales de fórmula general II son obtenidos mediante reacción S_N2 de un compuesto de fórmula general:

10.



III

- en la cual R_1 tiene el significado definido antes y R_4 representa un grupo 2,3,4,7-tetratosilato de 6,8-didesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-alfa-D-galacto-octapiraniilo o 2,3,4,7-tetrametansulfonato de 6,8-didesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-alfa-D-galacto-octapiraniilo, con cloruro de litio, en el seno de un disolvente aprótico dipolar.
- 15.

Los compuestos de fórmula general III son preparados haciendo reaccionar, con cloruro de tosilo y en presencia de una base orgánica, un compuesto de fórmula general:

20.



IV

- en la cual R_1 tiene el significado definido antes y R_5 representa un grupo 6,8-didesoxi-1-metil-tio-6-D-eritro-alfa-D-galacto-octapiraniilo.

25.

Algunos de estos compuestos poseen actividad antimicrobiana.

E J E M P L O :

Se disuelve 4,06 g (0,01 mol) de 6,8-dideoxi-6-(1-metil-4-propil-2-pirrolidincarboxamido)-1-metil-tio-D-eritro-

392942 17



-alfa-D-galacto-octopiranosido en 50 ml de cloruro de metileno anhidro, se adiciona 2,42 ml (0,03 mol) de piridina anhidra y, lentamente, durante 10 minutos, 7,6 g (0,04 mol) de cloruro de tosilo.

5. Se forma un precipitado que es filtrado y lavado con cloruro de metileno. Después de seco se disuelve este precipitado en 50 ml de dimetil-sulfóxido, después de lo cual se adiciona 0,42 g de cloruro de litio anhidro, manteniendo la reacción durante 5 horas a temperatura ambiente.

10. Se adiciona un soluto de 0,4 g de OHNa (0,01 mol) en 250 ml de agua destilada y se extrae la fase acuosa, dos veces, con 50 ml de éter cada vez.

Se hace burbujear ClH gaseoso y seco en el éter, formándose un precipitado que es aislado por filtración.

15. Se disuelve el precipitado en 50 ml de metanol y se ajusta a pH 11 con OHNa 2N. Después de dos horas de agitación se adiciona 250 ml de agua destilada y se extrae la fase acuosa, dos veces, con 50 ml de éter cada vez.

20. Se hace burbujear ClH gaseoso y seco en el éter y se filtra el precipitado formado, que es lavado en el bucket con éter.

Se seca en estufa de vacío, obteniéndose 3,78 g de producto de fusión 141-3°C, con un rendimiento de 82%.

$$[\alpha]_D = +144^\circ$$

| | | | | | | |
|-----|--|--------|-------|--------|-------|-------|
| 25. | <u>Análisis:</u> | C | H | Cl | N | S |
| | Calcul. para $C_{18}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ | 46,64% | 7,37% | 15,83% | 6,07% | 6,94% |
| | Encontrado: | 46,53% | 7,40% | 15,75% | 6,12% | 6,89% |

392942

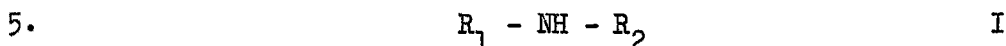
17



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de amidas sustituidas, de fórmula general:



en la cual R_1 representa un grupo acetilo, propionilo, benzóilo, 2-furanóilo, fenil-sulfonilo, nicotinoílo, 1-metil-4-propil-2-pirrolidinoílo, 3-amino-6-cloro-2-piracinoílo o 3,5-diamino-6-cloro-2-piracinoílo, y R_2 representa un grupo

10. 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-alfa-D-galacto-octopiraniilo, caracterizado por el hecho de hidrolizar un compuesto de fórmula general:



en la cual R_1 tiene el significado definido antes, y R_3 representa un grupo 2,3,4-tritosilato de 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-alfa-D-galacto-octopiraniilo o 2,3,4-trimetansulfonato de 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-alfa-D-galacto-octopiraniilo.

20. 2. Procedimiento para la obtención de amidas sustituidas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de efectuar la hidrólisis en medio alcalino y en el seno de un disolvente aprótico dipolar, miscible con agua.

25. 3. Procedimiento para la obtención de amidas sustituidas, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de extraer aquellos compuestos del medio en que sufrieron la hidrólisis, mediante adición de un exceso de agua y extracción subsiguiente con éter.

MG



4. Procedimiento para la obtención de amidas substituídas, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de aislar aquellos compuestos, a partir de la solución etérea, en forma de clorhidratos.
5. Procedimiento para la obtención de amidas substituídas, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de obtener los compuestos de fórmula general (II) a partir de compuestos de fórmula general:
- $$R_1 - NH - R_4 \quad \text{III}$$
10. en la cual R_1 tiene el significado definido antes, y R_4 representa un grupo 2,3,4,7-tetratosilato de 6,8-didesoxi-1-metil-tio-6-trans-D-eritro-alfa-D-galacto-octapiraniolo, mediante reacción de tipo S_N2 con cloruro de litio anhidro, en el seno de un disolvente aprótico dipolar.
15. 6. Procedimiento para la obtención de amidas substituídas, según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de efectuar la reacción a temperatura de 20 a 50°C, durante 3 a 5 horas.
20. 7. Procedimiento para la obtención de amidas substituídas, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de extraer aquellos compuestos con éter después de la adición de un soluto alcalino acuoso al medio reaccional.
25. 8. Procedimiento para la obtención de amidas substituídas, según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por el hecho de aislar aquellos compuestos de la solución etérea, en forma de clorhidratos.
9. Procedimiento para la obtención de amidas

ME



392942

substituídas, según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de obtener los compuestos de fórmula general (III) a partir de compuestos de fórmula general:



5. en la cual R_1 tiene el significado definido anteriormente y R_5 representa un grupo 6,8-didesoxi-1-metil-tio-6-D-eritro- α -D-galacto-octapiranió, mediante reacción de cloruro de tosilo o de metansulfonilo, en presencia de una base orgánica, en el seno de un disolvente orgánico apolar.

10. 10. Procedimiento para la obtención de amidas substituídas.

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 17 de junio de 1971

INSTITUTO LUSO-FARMACO, S.A.R.L.

p.a.

ME