

402670

Int. Cl.²: CO7C, A61K

Nº 402.670

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC.

RESIDENCIA: 17 Eaton Avenue, NORWICH, New York
13815 U.S.A.

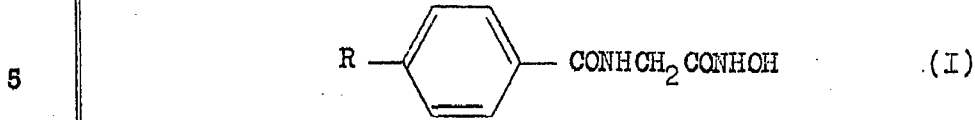
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS ACIDOS BENZAMIDOACETOHIDRO-
XAMICOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 144.322 del 17-5-71



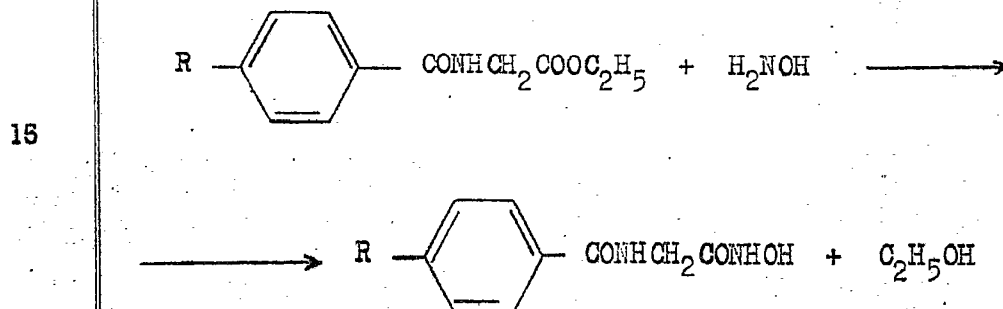
402670

1 Esta invención se refiere a compuestos químicos. Más especialmente se refiere a compuestos de fórmula:



donde R es nitro o cloro y a su combinación con agentes antibacterianos del tracto urinario.

10 Los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la ureasa. Pueden ser preparados fácilmente de acuerdo con el siguiente esquema:



20 donde R es nitro o cloro. A continuación damos ejemplos de este esquema de reacción:

EJEMPLO 1

Acido 2-(p-nitrobenzamido)acetohidroxámico

25 Una solución de 28 g (0,4 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina en 145 ml de metanol se trata con una solución de 37 g (0,7 moles) de KOH en 84 ml de metanol. Se separa la sal inorgánica resultante y el filtrado se trata con 84 g (0,3 moles) de p-nitrohipurato de etilo. Después de agitar durante 3 horas, precipita un sólido. Toda la masa de reacción se agita en 500 ml de agua aproximadamente. Por

30

402670

12



1 filtración se separa un sólido cristalino blanco que se se-
ca a 60° hasta un peso de 35 g. El filtrado se acidula con
ácido acético glacial hasta pH 6, precipitando un sólido
cristalino blanco que se seca a 60° hasta un peso de 38 g.
5 Se combinan las dos masas recogidas con 15 g de una opera-
ción similar y se recrystalizan en metanol dando 69 g (67%),
p.f. 160-161°.

Análisis para $C_9H_9N_3O_5$:

Calculado: C, 45,19; H, 3,79; N, 17,57

10 Encontrado: C, 45,10; H, 3,80; N, 17,53.

EJEMPLO 2

Acido 2-(p-clorobenzamido)acetohidroxámico

15 A una suspensión de 209 g (1,50 moles) de hidroclo-
ruro de éster etílico de glicina en 1200 ml de benceno seco,
se añaden lentamente 263 g (1,50 moles) de cloruro de p-clo-
robenzoilo. Esta mezcla se calienta a reflujo durante 22 ho-
ras, después se filtra y el precipitado blanco se recrista-
liza en metanol dando 292 g (82,5 %) de 2-(p-clorobenzami-
do)acetato de etilo, p.f. 114-117°C.

20 Análisis para $C_{11}H_{12}NO_3Cl$ (241,67):

Calculado: C, 54,67; H, 5,01; N, 5,80

Encontrado: C, 54,95; H, 4,97; N, 6,08.

25 A una solución agitada de 58 g (0,83 moles) de hi-
drocloruro de hidroxilamina en 350 ml de metanol anhidro se
añade una solución de 70 g de hidróxido potásico en 150 ml
de metanol anhidro. Precipita inmediatamente una sal blanca.
Esta mezcla se enfría en un baño de hielo y la sal se sepa-
ra por filtración. El filtrado se introduce en un matraz de
2 litros provisto de agitador, termómetro y tubo desecador.
30 Al filtrado se añaden con agitación 100 g (0,42 moles) de



402670

1 2-(p-clorobenzamido)acetato de etilo que pasa a la solución.
Aproximadamente 2 minutos más tarde se forma un espeso pre-
cipitado blanco. La mezcla se agita a la temperatura ambien-
te durante toda la noche. La sal potásica se recoge por fil-
5 tración y se seca a 60° hasta un peso de 90 g.

Se prepara una segunda remesa de la misma magnitud,
obteniéndose 91 g de la sal potásica. Las dos masas de sal
se combinan haciendo un total de 181 g que se introduce en
2000 ml de agua fría. Se añaden 40 ml de ácido acético gla-
10 cial para obtener un pH final de 5. El precipitado blanco
se recoge por filtración y se seca hasta 160 g en una es-
tufa a 60°. Los 160 g de producto crudo se recristalizan
en 4800 ml de metanol. Después de enfriar la solución du-
rante la noche en el frigorífico, el producto precipita en
15 forma de cristales blancos que se recogen por filtración y
se secan a 60°C hasta un peso de 121 g (rendimiento total:
63,8 %), p.f. 171-172°C.

La actividad anti-ureasa de los compuestos de esta
invención es ilustrada a continuación:

20

25

30

402670



TABLA I

Inhibición de ureasa purificada a partir de Proteus mirabilis (Pr-91) y de ureasa contenida dentro de células intactas de varias especies y variedades de Proteus

Concentración de inhibidor para un 50 % de inhibición de ureasa

<u>Compuesto del Ejemp.1</u>		<u>Compuesto del Ejemp.2</u>	
<u>moles/litro</u>	<u>µg/litro</u>	<u>moles/litro</u>	<u>µg/litro</u>

Enzima purificado

Proteus mirabilis

Pr-91	5,3 x 10 ⁻⁷	128	2,5 x 10 ⁻⁷	57
-------	------------------------	-----	------------------------	----

Células intactas

Proteus mirabilis

Pr-91	1,1 x 10 ⁻⁶	264	3,6 x 10 ⁻⁷	82
Pr-104	1,3 x 10 ⁻⁶	310	4,9 x 10 ⁻⁷	112
Pr-105	7,4 x 10 ⁻⁷	178	3,6 x 10 ⁻⁷	82
Pr-92	2,2 x 10 ⁻⁶	526	3,9 x 10 ⁻⁷	89

<u>Proteus vulgaris</u>	2,9 x 10 ⁻⁷	69	3,6 x 10 ⁻⁷	82
	4,0 x 10 ⁻⁷	96	3,5 x 10 ⁻⁷	80

Proteus morgani

Pr-94	1,2 x 10 ⁻⁶	286	2,9 x 10 ⁻⁷	66
Pr-100	6,2 x 10 ⁻⁶	1458	1,5 x 10 ⁻⁶	342
Pr-101	7,7 x 10 ⁻⁷	184	3,3 x 10 ⁻⁷	75

Los compuestos de esta invención son auxiliares valiosos en la terapia de las infecciones del tracto urinario causadas por las bacterias que descomponen la urea tales como Proteus mirabilis, con lo que la urea es descompuesta a amoníaco con la consiguiente formación de sales insolubles tales como fosfato amónico magnésico que dan lugar a la formación de cálculos y obstrucciones, creando un centro de rein-

402670

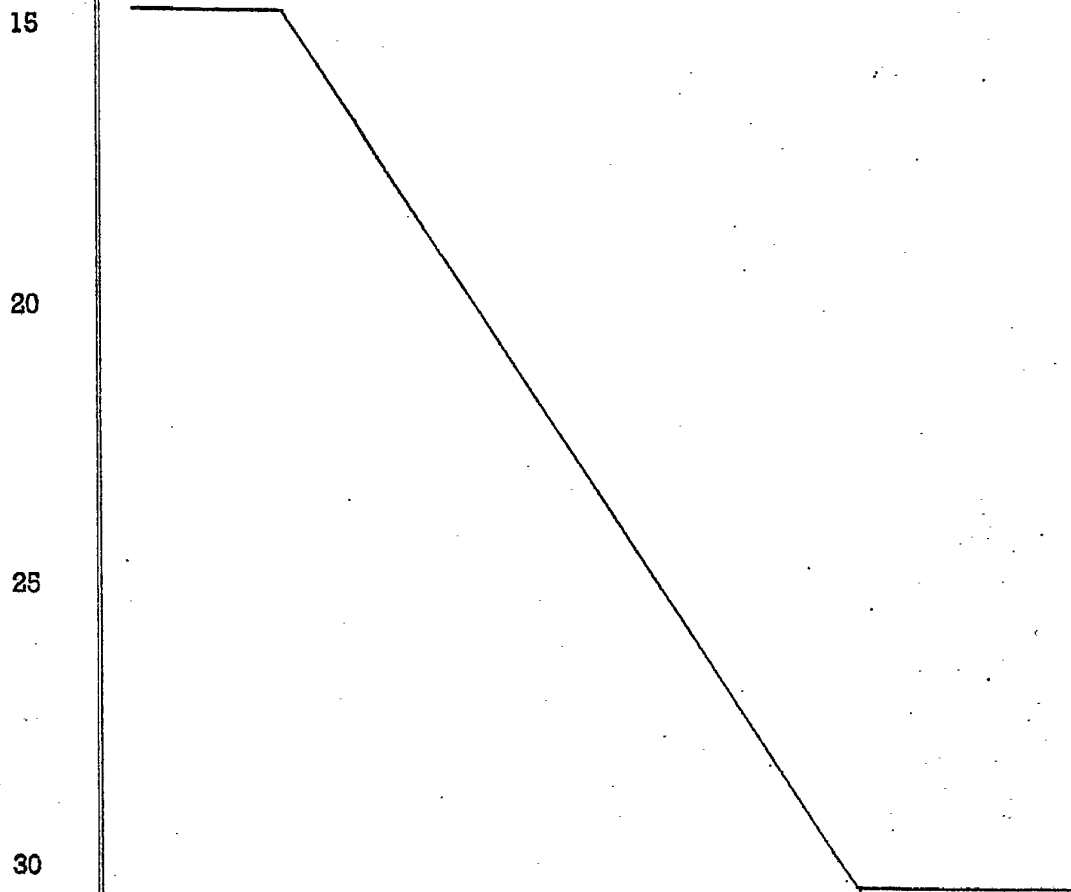


372

1 fección que destruye la eficacia de otros compuestos anti-
bacterianos del tracto urinario que de otra forma serían
eficaces, tales como ampicilina, sulfametoxazol y nitrofu-
rantoína.

5 Cuando los compuestos de esta invención se adminis-
tran en combinación con agentes antibacterianos conocidos
a ratas en las que se ha inducido una infección del tracto
genitourinario con Proteus mirabilis, la aparición de cál-
culos es disminuída y algunas veces evitada. Asimismo, a
10 veces mediante esta terapia conjunta se consigue la disolu-
ción de los cálculos formados.

La siguiente tabla es ilustrativa del beneficioso
resultado conseguido mediante la terapia simultánea antes
citada.



402670

402670



TABLA II

Cálculos en ratas al cabo de 7 días de infección con *Proteus mirabilis* (Pr-91)

(Los compuestos o combinaciones de compuestos fueron administrados t.i.d. a las dosis indicadas durante 6 días, comenzando 24 horas después de la infección)

Compuestos	Dosis mg/kg	Ratas por grupo	Número medio de mg de fósforo como calcio por vejiga	Significado estadístico de la diferencia entre un grupo experimental y el grupo de control	Prueba de la potencia	
					EU	AB
Ninguno	ninguna	50	5,4			
Sulfametoxazol	12,5	10	1,9	0,01		
Ampicilina	12,5	9	1,1	0,05		
Nitrofurantoina	2,5	9	2,2	0,02		
Compuesto del Ejemplo 1	25	10	3,3	0,02		
Compuesto del Ejemplo 1	50	9	1,0	0,01		
Compuesto del Ejemplo 2	25	8	3,3	0,05		
Compuesto del Ejemplo 2	50	7	2,3	0,02		
Compuesto del Ejemplo 1 más sulfametoxazol	50 12,5	9	0,3	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 1 más sulfametoxazol	25 12,5	9	0,6	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 2 más sulfametoxazol	50 12,5	9	0,9	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 2 más sulfametoxazol	25 12,5	9	0,9	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 1 más nitrofurantoina	50 2,5	10	0,3	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 1 más nitrofurantoina	25 2,5	10	1,2	0,01	> 0,10	> 0,10
Compuesto del Ejemplo 2 más nitrofurantoina	50 2,5	9	<0,1	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 2 más nitrofurantoina	25 2,5	10	0,8	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 1 más ampicilina	50 12,5	10	<0,1	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 1 más ampicilina	25 12,5	20	0,2	0,10	0,10	0,10
Compuesto del Ejemplo 2 más ampicilina	50 12,5	9	<0,1	0,01	0,01	0,01
Compuesto del Ejemplo 2 más ampicilina	25 12,5	10	0,1	0,10	0,01	0,01

402670

TABLA II

Cálculos en ratas al cabo de 7 días de infección con

(Los compuestos o combinaciones de compuestos fueron administrados durante 6 días, comenzando 24 horas después

	Compuestos	Dosis mg/kg	Ratas por grupo	Número medio de mg de fósforo como calcio por vejiga
	Ninguno	ninguna	50	5,4
	Sulfametoxazol	12,5	10	1,9
10	Ampicilina	12,5	9	1,1
	Nitrofurantoina	2,5	9	2,2
	Compuesto del Ejemplo 1	25	10	3,3
	Compuesto del Ejemplo 1	50	9	1,0
	Compuesto del Ejemplo 2	25	8	3,3
	Compuesto del Ejemplo 2	50	7	2,3
15	Compuesto del Ejemplo 1 más sulfametoxazol	50 12,5	9	0,3
	Compuesto del Ejemplo 1 más sulfametoxazol	25 12,5	9	0,6
	Compuesto del Ejemplo 2 más sulfametoxazol	50 12,5	9	0,9
20	Compuesto del Ejemplo 2 más sulfametoxazol	25 12,5	9	0,9
	Compuesto del Ejemplo 1 más nitrofurantoina	50 2,5	10	0,3
	Compuesto del Ejemplo 1 más nitrofurantoina	25 2,5	10	1,2
	Compuesto del Ejemplo 2 más nitrofurantoina	50 2,5	9	<0,1
25	Compuesto del Ejemplo 2 más nitrofurantoina	25 2,5	10	0,8
	Compuesto del Ejemplo 1 más ampicilina	50 12,5	10	<0,1
	Compuesto del Ejemplo 1 más ampicilina	25 12,5	20	0,2
	Compuesto del Ejemplo 2 más ampicilina	50 12,5	9	<0,1
30	Compuesto del Ejemplo 2 más ampicilina	25 12,5	10	0,1

2670

402670



TABLA II

al cabo de 7 días de infección con Proteus mirabilis (Pr-91)

nes de compuestos fueron administrados t.i.d. a las dosis indicadas du-
s días, comenzando 24 horas después de la infección)

Ratas por grupo	Número medio de mg de fósforo como <u>cel</u> culo por vejiga	Significado estadístico de la diferencia entre un grupo <u>ex</u> perimental y el gru po de control	Prueba de la ² po- tenciación	
			<u>EU</u>	<u>AB</u>
50	5,4			
10	1,9	0,01		
9	1,1	0,05		
9	2,2	0,02		
10	3,3	0,02		
9	1,0	0,01		
8	3,3	0,05		
7	2,3	0,02		
9	0,3	0,01	0,01	0,01
9	0,6	0,01	0,01	0,01
9	0,9	0,01	0,01	0,01
9	0,9	0,01	0,01	0,01
10	0,3	0,01	0,01	0,01
10	1,2	0,01	> 0,10	> 0,10
9	<0,1	0,01	0,01	0,01
10	0,8	0,01	0,01	0,01
10	<0,1	0,01	0,01	0,01
20	0,2	0,10	0,10	0,10
9	<0,1	0,01	0,01	0,01
10	0,1	0,10	0,01	0,01

402670



1

1 La evaluación estadística se realizó por la prueba de la suma Wilcoxon [Wilcoxon y colaboradores, "Some Rapid Approximate Statistical Procedures", Lederle Laboratories 7-9 (1964)].

5

2 El número es la probabilidad de que la diferencia en el número medio de mg de fósforo como cálculos císticos entre ratas que reciben un agente antibacteriano (AB) solamente o un inhibidor de ureasa (EU) solamente, por un lado, y el número medio de mg de fósforo como cálculos císticos en las ratas que reciben (AB) y (EU) simultáneamente, por otro lado, sea una casualidad.

10

Los compuestos de esta invención por sí mismos y en combinación con ampicilina, sulfametoxazol o nitrofurantoina son fácilmente formulados en dosis unitarias farmacéuticas como tabletas, comprimidos, suspensiones, pastillas y cápsulas, utilizando vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales con los que no exista incompatibilidad.

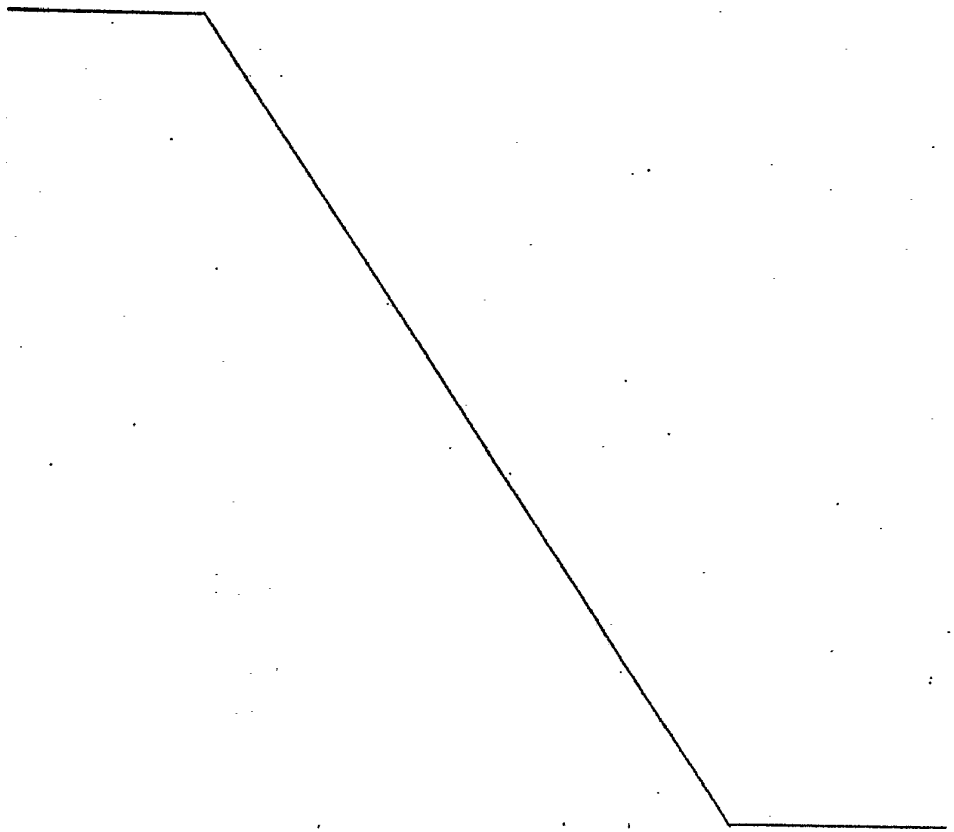
15

En resumen, la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

20

25

30



402670

6 SEP 1972

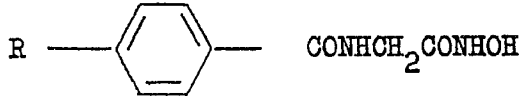


REIVINDICACIONES

1

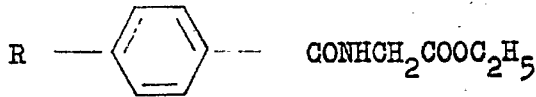
1.- Un procedimiento para la preparacion de nuevos acidos benzamidoacetohidroxamicos, útiles en el tratamiento de la infección del tracto urinario de fórmula:

5



donde R es nitro o cloro, cuyo procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar con hidroxilamina un compuesto de fórmula:

10



15

donde R es el definido anteriormente, en presencia de un disolvente y a temperatura ambiente seguida de acidificación.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS BENZAMIDOACETOHIDROXAMICOS.

20

25

30

