

417.804

PATENTE DE INVENCION

Case 900-9053.

3700/RA/HP.



AGIK; COYD

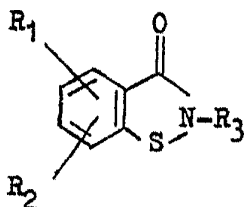
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPOSICIONES
ANTIBACTERIALES SINERGISTICAS.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de composiciones antibacteriales sinérgicas, que se caracteriza porque comprende poner en asociación sinérgica un compuesto de fórmula I:



I

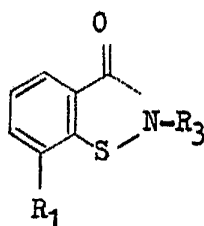


5 en la que R_1 y R_2 , iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, amida de ácido carboxílico o halógeno y R_3 es hidrógeno, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, bencilo o fenetilo, con la condición de que todos los radicales R_1 , R_2 y R_3 no representen simultáneamente hidrógeno, con un derivado 2-nitrofurilo o 2-nitrotienilo.

10 Los compuestos de fórmula I ya son conocidos y exhiben un efecto inhibitor o destructor del crecimiento hacia un amplio espectro de microorganismos tales como bacterias, hongos y protozoos. Por consiguiente, dichos compuestos están indicados para utilizarse como agentes antimicrobiales localmente eficaces así como para su empleo local, por ejemplo, en forma de ungüentos, polvos o tinturas.

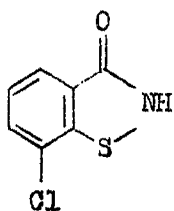
15 El efecto antibacterial de ciertos derivados 2-nitrofurilo y 2-nitrotienilo ya ha sido descrito en la literatura. Algunos de los derivados 2-nitrofurilo y 2-nitrotienilo, empleados como segundo componente de la composición, son ya conocidos, si bien se desconocen otros.

20 Los compuestos preferidos de fórmula I, están monosustituídos en la posición 6 del anillo bencénico, es decir, compuestos de fórmula Ia:



Ia

25 en la que R_1 y R_3 se definen como anteriormente, en especial el compuesto de fórmula Ib:



Ib

5

Los derivados 2-nitrofurilo y 2-nitrotienilo preferidos, incluyen los monosustituídos, con preferencia los sustituídos en la posición 5, en especial mediante un radical vinilo insustituído ó β -mono- ó di-sustituídos, o un radical formilhidrazona N-sustituído.

Otros derivados 2-nitrofurilo y 2-nitrotienilo preferidos, son:

a) Un compuesto de fórmula IIIa:

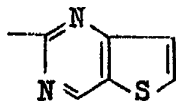
10



IIIa

en la que X significa azufre u oxígeno y R₄ es un heterociclo que tiene 5 ó 6 miembros de anillo y que tiene uno o más heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un sistema heterocíclico condensado de fórmula VI:

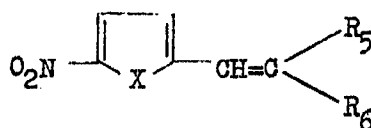
15



VI

que está sustituido o insustituido;

b) Un compuesto de fórmula IIIa:

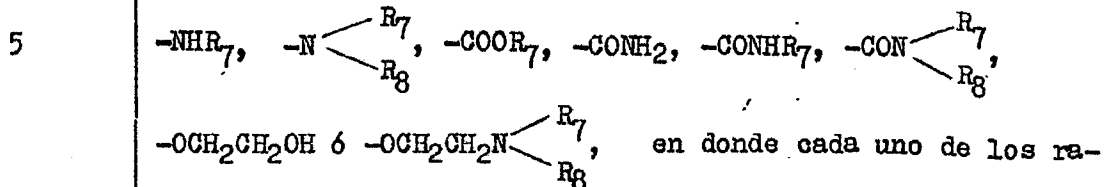


IIIa

en la que X se define como anteriormente, R₅ es hidrógeno,

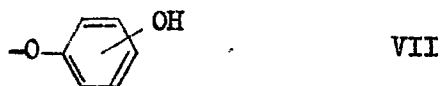


fenilo o fenilo mono o polisustituído por cloro, bromo, fl. r, yodo, trifluometilo, hidroxí, nitro, benciloxi, amino, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquiltio inferior, o los grupos:



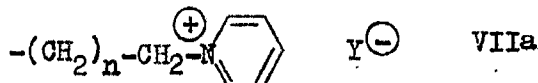
10

dicales R_7 y R_8 es alquilo inferior que está sustituido o insustituido, fenilo o fenilo mono- ó polisustituido, o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos adicionales, eligiéndose los heteroátomos entre oxígeno, azufre o nitrógeno, y que está sustituido o insustituido, y R_6 es formilo o $-CH=N-R_9$, en donde R_9 es $-NH.CO.R_{10}$, en donde R_{10} es un radical de fórmula VII:

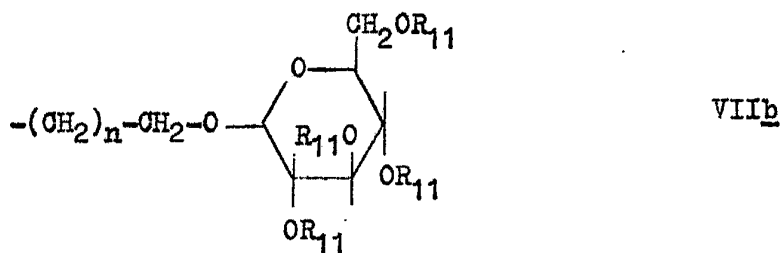


15

de fórmula VIIa:



en donde n es un entero de 9 a 18 e Y es el radical ácido de un éster reactivo, de fórmula VIIb:

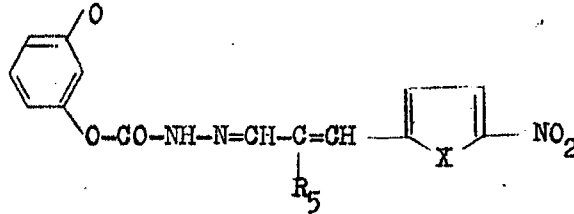


20

en donde n se define como anteriormente y R_{11} es hidrógeno, acetilo o benzoilo,



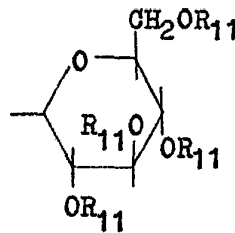
o de fórmula VIIc:



VIIc

5

en la que X y R₅ se definen como anteriormente, con la condición de que cada uno de los dos símbolos X y cada uno de los dos restos R₅ del compuesto tengan los mismos significados, R₅ es -NH.CS.NHR₁₂ en donde R₁₂ es hidrógeno o un radical de fórmula VIII:

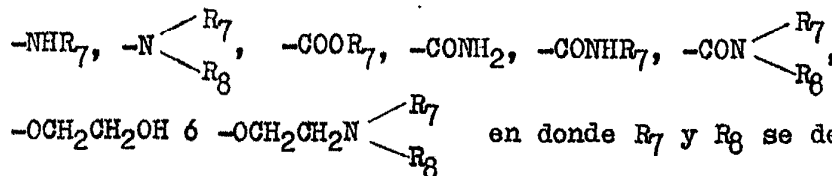


VIII

10

en donde R₁₁ se define como anteriormente, R₅ es $\text{-NH.C} \begin{matrix} \text{=NH} \\ \text{NHR}_{12} \end{matrix}$ en donde R₁₂ se define como anteriormente, o R₅ es un heterociclo que tiene 5 ó 6 miembros de anillo, conteniendo uno o más heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno y nitrógeno, y que está sustituido o insustituido, fenilo o fenilo mono- ó poli-sustituido por cloro, bromo, yodo, fluor, hidroxilo, nitro, amino, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, o los grupos

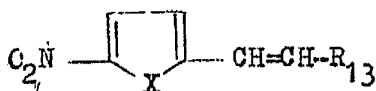
15



como anteriormente,

20

c) Un compuesto de fórmula IVa:

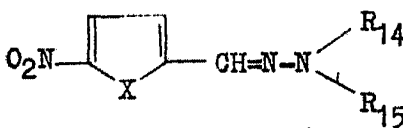


I'

en la que X se define como anteriormente y R_{13} es un heterociclo con 5 ó 6 miembros de anillo que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre azufre, nitrógeno y oxígeno y que está insustituído o sustituido por nitro, formilo o amino,

5

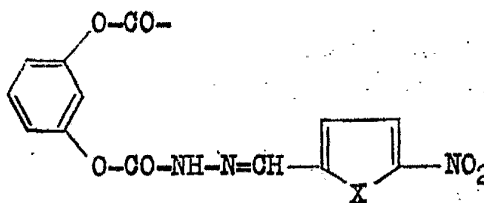
d) Un compuesto de fórmula Va:



Va

en la que X se define como anteriormente y R_{14} y R_{15} , junto con el átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene 5 ó 6 miembros de anillo, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales elegidos entre azufre, nitrógeno y oxígeno, y que está insustituído o sustituido por nitro, amino, oxo, hidroxilo o alquilo inferior, o R_{14} es hidrógeno y R_{15} es un grupo de fórmula IX:

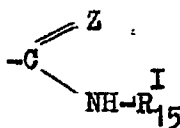
10



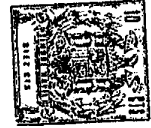
IX

15

en la que X se define como anteriormente y ambos radicales X de la molécula son idénticos, de fórmula IXa:

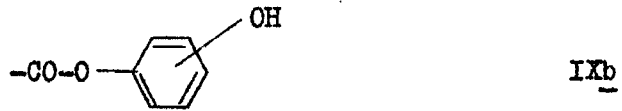


IXa

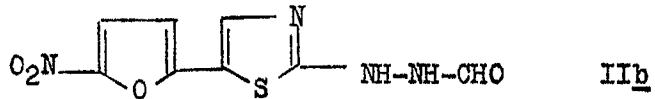


en donde Z es azufre o el grupo -NH y R_{15}^I es un radical de fórmula VIII,

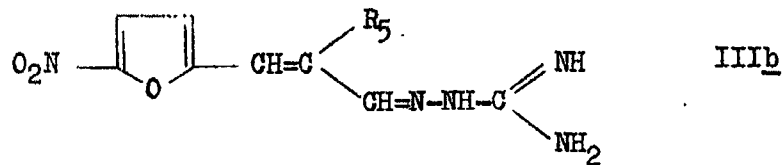
ó de fórmula IXb:



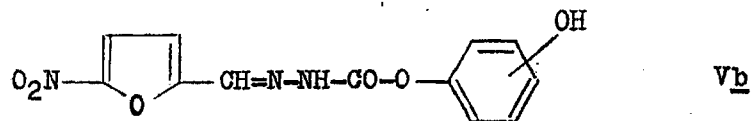
5 Los compuestos 2-nitrofurilo especialmente preferidos tienen la fórmula IIb:



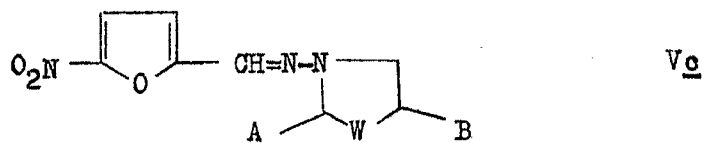
la fórmula IIIb:



10 en la que R_5 se define como anteriormente, la fórmula Vb:



y la fórmula Vc:



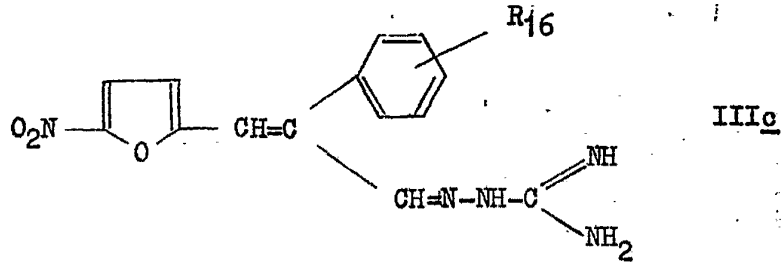
15 en la que W es oxígeno, azufre o imino y A y B son, independientemente, hidrógeno u oxo, y el anillo al cual están uni-



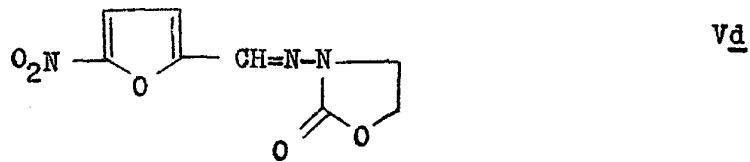
dos está saturado.

Los compuestos 2-nitrofurilo particularmente preferidos para utilizarse en las composiciones de la invención, son de fórmula IIIc:

5



en la que R₁₆ es cloro o bromo,
o de fórmula Vd:



10

En todas las fórmulas anteriores, "alquilo" cuando está presente como sustituyente o como una parte de un sustituyente, tiene con preferencia de 1 a 6, en especial de 1 a 4 átomos de carbono, "halógeno" es preferiblemente cloro o bromo. Cuando un radical está sustituido, con preferencia está sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que puede estar sustituido por cloro, bromo, fluor o hidroxilo, o por cloro o bromo.

15

Se ha encontrado ahora que la combinación de un compuesto de fórmula I con un derivado 2-nitrofurilo ó 2-nitrotienilo, exhibe un efecto antibacterial que de forma sorprendente es considerablemente superior a la suma de los efectos de los componentes individuales. La actividad antibacterial

20



de la mezcla, así como de los componentes individuales (con fines comparativos) fue ensayada de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo, mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria en el ensayo de dilución en serie.

5 El efecto sinérgico de las mezclas fue evaluado de acuerdo con el método de Löwe (diagrama isobol) que ha sido descrito en la literatura (Die Antibiotica, volumen 1, parte 1, páginas 65 y siguientes, 1962).

10 Las composiciones de la invención se pueden utilizar como medicamentos por sí solas o en forma de preparados medicinales adecuados con adyuvantes adecuados con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente inertes. Dichos preparados pueden contener también aditivos orgánicos o inorgánicos que tienen un efecto farmacológico por sí propio, pero
15 que no afectan al efecto sinérgico.

Por lo tanto, las mezclas de la invención están indicadas para utilizarse como agentes antibacteriales, en especial en el caso de infecciones del tracto gastrointestinal u otras infecciones locales del organismo. Se pueden utilizar
20 en personas y animales. La administración se puede efectuar en forma de una tableta, cápsula, polvo, granulado, solución o suspensión, en el caso de animales con preferencia en mezcla con el alimento o el agua de beber.

Los adyuvantes o agentes de adición inertes que
25 pueden ser empleados para la producción de las correspondientes formas galénicas son: agentes edulcorantes, sazonzantes, agentes colorantes y preservantes, materiales de carga y vehículo, por ejemplo diluyentes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, polivinilpirrolidona, manitol o
30 talco, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón



o ácido alginico, agentes aglutinantes tales como almidón, ge-
latina o acacia y lubricantes tales como estearato de magnesio,
ácido esteárico o talco. Los preparados para administración
oral pueden contener los agentes de suspensión usuales, por
ejemplo, metilcelulosa, tragacanto, o alginato sódico. Ejemplos
de agentes humectantes adecuados que pueden ser adecuados, son:
lecitina, estearato de polioxietileno o monooleato de polioxi-
etilensorbitán. Como agente preservante, se puede emplear, por
ejemplo, etil-o-hidroxibenzoato. Ejemplos de diluyentes que
pueden ser empleados en las composiciones sólidas, por ejemplo
para la producción de cápsulas, son: carbonato cálcico, fosfa-
to cálcico y caolín.

La dosis diaria para los mamíferos superiores depen-
de fuertemente de la gravedad del estado a tratar y de la edad
o peso del animal. Así, por ejemplo, las vacas pueden ser tra-
tadas con una dosis unitaria de 4 a 6 gramos aproximadamente,
los cerdos con 500 mg a 5 g aproximadamente, cuyas dosis se
pueden administrar de 1 a 3 veces por día. La dosis diaria
asciende generalmente a 100-500 mg por kg de peso corporal,
aproximadamente.

El porcentaje del componente de fórmula I en las
composiciones de la invención puede ascender, por ejemplo, a
10-90 %, convenientemente a 20-35 % y en especial a un 25 %,
pudiendo ser el porcentaje de los derivados 2-nitrofurilo o
2-nitrotienilo, por ejemplo, de 90 a 10 %, convenientemente
de 80 a 65 % y en especial de un 75 %.

Las composiciones especialmente preferidas consisten
en combinaciones de 6-clorobencisotiazolinona y 3-[(5-nitro-
furfurilideno)amino]-2-oxazolidinona ó 2-(2-clorofenil)-3-(5-
nitro-2-furil)-acroleinguanilhidrazona.



5

10

15

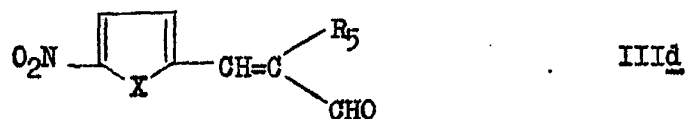
20

Los compuestos de fórmula I y algunos de los derivados 2-nitrofurilo y 2-nitrotienilo, existen en forma de la sal de adición de ácido. Dichas formas de sales se preparan fácilmente a partir de la forma de base libre del compuesto, del modo tradicional. Dichas formas de sales incluyen las sales con ácidos orgánicos, tales como fumarato, tartrato y benzenosulfonato, y las sales con ácidos minerales, tales como hidrocioruro, hidrobromuro y sulfato. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener un compuesto de fórmula I y/o un derivado 2-nitrofurilo o 2-nitrotienilo en forma de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, cayendo dentro del alcance de la invención dichas composiciones.

Los compuestos de fórmulas IIa, IIb, IVa, Va, Vb, Vc y Vd son conocidos o pueden producirse de acuerdo a procesos conocidos o de forma análoga a los procesos ya existentes.

Los compuestos 2-nitrofurilo y 2-nitrotienilo de fórmula IIIa, que no han sido descritos en la literatura, pueden producirse, por ejemplo, del siguiente modo:

1. Un compuesto de fórmula IIId:



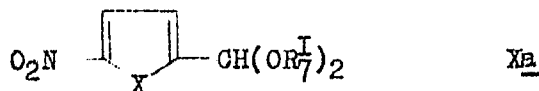
en la que X y R₅ se definen como anteriormente, puede obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula X:

25

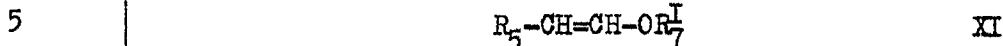




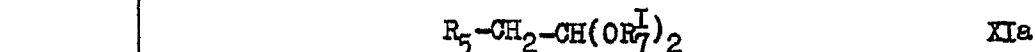
6 de fórmula Xa:



en la que X se define como anteriormente y R_7^{I} es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula XI:



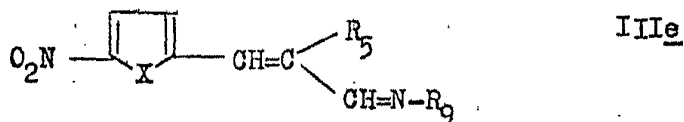
en la que R_5 y R_7^{I} se definen como anteriormente, o un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XIa:



en la que R_5 y R_7^{I} se definen como anteriormente, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, e hidrólisis del complejo resultante.

El proceso puede efectuarse, por ejemplo, disolviendo opcionalmente un compuesto de fórmula X ó Xa en un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno, añadiendo entonces el catalizador, por ejemplo éter dietílico, trifluorborano o cloruro de zinc, y añadiendo a continuación, gota a gota, un compuesto de fórmula XI, con lo cual la temperatura de reacción se mantiene preferiblemente dentro de la gama de 0°C a la temperatura ambiente. Para la aceleración y completamiento de la reacción, puede efectuarse a continuación un calentamiento, por ejemplo a 30-50°C. Una vez completa la reacción, el complejo de reacción resultante se hidroliza utilizando un ácido, por ejemplo mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso.

25 2. Un compuesto de fórmula IIIe:



5 en la que X, R₅ y R₉ se definen como anteriormente, y que constituye un caso especial de los compuestos de fórmula IIIa, pueden obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula IIIId con un compuesto de fórmula XII:



en la que R₉^I tiene el mismo significado que R₉, pero R₁₀ no significa el radical de fórmula VIIc, o con O,O-dicarbazoil-resorcina.

10 El proceso puede realizarse, por ejemplo, añadiendo un compuesto de fórmula XII a una solución de un compuesto de fórmula IIIId en un disolvente inerte, por ejemplo, un alcohol inferior tal como etanol o metanol y calentando a una temperatura elevada, con preferencia a una temperatura desde
15 50°C al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Opcionalmente, se puede añadir un catalizador, por ejemplo acetato sódico.

20 Los materiales de partida de fórmulas X, Xa, XI, XIIa y XII son conocidos o pueden producirse según métodos conocidos, o de forma análoga a procesos ya existentes.

25 En los siguientes ejemplos no limitativos que ilustran la producción de los nuevos compuestos de fórmulas IIIId y IIIe, sin que constituyan una limitación del alcance de la invención, todas las temperaturas se indican en grados centígrados.



Ejemplos para la producción de los nuevos derivados de nitrofurilo y nitrotienilo

EJEMPLO 1: 2-(2-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína

5 4,0 g de 1-(2-clorofenil)-2-metoxietileno se añaden, por gotas, en el transcurso de 20 minutos, a 9,55 g de 5-nitrofurfurol en 12 cc de benceno seco, a temperatura ambiente, después de la adición de una gota de éter dietílico/trifluorboreano. Se agita la mezcla durante una hora a 35-40° y se lava luego sucesivamente con una solución acuosa de acetato de sodio al 5 % y agua, se seca la solución bencénica sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación. Se recoge el residuo en 3 cc de ácido clorhídrico concentrado, 17 cc de agua y 120 cc de ácido acético glacial y se agita la mezcla durante 3 horas a 80-85°. Se concentra en un vacío y al enfriar se obtiene el compuesto del título en forma de cristales amarillos con un P.F. de 148-151°.

15 Procediendo en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 pueden obtenerse también los siguientes derivados de 2-nitrofurilo de fórmula IIIId (ejemplos 2 a 8):

20 EJEMPLO 2: 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína

P.F. 148-151°.

EJEMPLO 3: 3-(5-nitro-2-furil)-2-fenilacroleína

P.F. 106-109°.

EJEMPLO 4: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína

25 P.F. 135-138°.

EJEMPLO 5: 2-(2-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína

P.F. 127-132°.

EJEMPLO 6: 2-(3-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína

P.F. 156-160°.

30 EJEMPLO 7: 3-(5-nitro-2-furil)-2-(2-nitrofenil)-acroleína

P.F. 160-165°.



EJEMPLO 8: 3-(5-nitro-2-furil)-2-(4-nitrofenil)-acroleína

P.F. 185-190°.

EJEMPLO 9: 2-(4-nitrofenil)-3-(5-nitro-2-tienil)-acroleína

3,04 g de 1-metoxi-2-(4-nitrofenil)-etileno, diluidos
5 con 5 cc de benceno, se añaden, por gotas, a 0 a 5°, en el
transcurso de 40 minutos, a 0,8 g de 5-nitrotiofen-2-aldehido
en 20 cc de benceno seco, después de la adición de algunas go-
tas de éter dietílico/trifluorboreno. Se agita a 40° durante
una hora, se lava sucesivamente con una solución acuosa de
10 acetato de sodio al 5 % y agua, se seca con sulfato de magnesio
y se concentra mediante evaporación. Al residuo se le añaden
20 cc de ácido clorhídrico al 10 % y una cantidad tal de ácido
acético glacial que resulte una solución homogénea a 90°. Se
15 agita a 90° durante 4 horas. El residuo obtenido después de
concentrar se recoge en cloroformo, se separa la porción no di-
suelta mediante filtración y se concentra mediante evaporación,
con lo cual se obtiene el compuesto del título en forma de
cristales pardos con un P.F. de 190-192° (descomp.).

20 Procediendo en forma análoga a la descrita en el
ejemplo 9 pueden obtenerse también los siguientes compuestos
de fórmula IIIId (ejemplos 10 a 12):

EJEMPLO 10: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-tienil)-acroleína

25 Se reacciona 1-(4-clorofenil)-2-metoxietileno en
forma análoga con 5-nitrotiofen-2-aldehido y se obtiene el com-
puesto del título en forma de cristales pardos con un P.F. de
135-136°, después de la purificación mediante cromatografía de
columna sobre gel de sílice con tolueno.

EJEMPLO 11: 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-tienil)-acroleína

30 Se reacciona 1-(4-bromofenil)-2-metoxietileno en
forma análoga con 5-nitrotiofen-2-aldehido y se obtiene el com-



puesto del título en forma de cristales pardos con un P.F. de 105-108°, después de la purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con tolueno.

EJEMPLO 12: 3-(5-nitro-2-tienil)-2-fenilacroleína

5 Se reacciona β -metoxiestireno en forma análoga con 5-nitrotiofen-2-aldehído y se obtiene el compuesto del título después de la purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con benceno/tetracloruro de carbono (90:10).

10 EJEMPLO 13: Ester (3-hidroxifenílico) del ácido 3- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-2-propeniliden/
carbazi-
nico

15 Se añaden 0,95 g de éster (3-hidroxifenílico) de ácido carbazínico, disueltos en 10 cc de etanol y 1 cc de agua, a una solución de 1,58 g de 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)acroleína en 50 cc de etanol hirviente, y se calienta la mezcla hasta ebullición durante 5 minutos. A continuación se concentra hasta 20 cc y se añade una cantidad tal de agua al punto de ebullición que la solución todavía permanezca homogénea. Al enfriar se obtiene el compuesto del título en forma de
20 cristales de color naranja con un P.F. de 161-163°.

EJEMPLO 14: Ester (3-fenilénico) del ácido bis- $\left\{3-\sqrt{2}-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-2-propiliden\right\}$ -
carbazi-
co

25 Se añade una solución de 0,45 g de 0,0-dicarbazoil-resorcina en 10 cc de etanol y 2 cc de agua a una solución de 1,1 g de 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)acroleína en 30 cc de etanol hirviente y se calienta la mezcla hasta 80° durante 5 minutos. Al enfriar se obtiene el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro con un P.F. de
30 195-200°.



EJEMPLO 15: 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-2-propenilidenamino/4H-1,3,4-triazol

Se añade una solución acuosa de clorhidrato de 1-amino-1,2,4-triazol (pH 3) a 1,0 g de 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)acroleína en 20 cc de metanol, y se calienta la mezcla hasta reflujo durante 8 horas. Al enfriar se obtiene el compuesto del título en forma de cristales amarillos con un P.F. de 210°.

EJEMPLO 16: 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-tiosemicarbazona

Se calientan hasta reflujo 1,0 g de 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)acroleína y 0,31 g de tiosemicarbazida en 25 cc de metanol con 0,3 g de ácido acético glacial y 1,0 g de acetato de sodio durante 30 minutos. Al enfriar se obtiene el compuesto del título en forma de cristales de color pardo amarillento con un P.F. de 230-237°.

Procediendo en forma análoga a la descrita en el ejemplo 16 pueden producirse también los compuestos siguientes de fórmula IIIe (ejemplos 17 a 21):

EJEMPLO 17: 2-(2-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-tiosemicarbazona

Cristales pardos, P.F. 230° (descomp.).

EJEMPLO 18: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-tiosemicarbazona

Cristales pardos, P.F. 240° (descomp.).

EJEMPLO 19: 2-(2-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-tiosemicarbazona

Agujas pardas, P.F. 180° (descomp.).

EJEMPLO 20: 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-tienil)-acroleína-tiosemicarbazona



Cristales de color amarillo naranja, P.F. 2

(descomp.).

EJEMPLO 21: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-tienil)-acroleína-
tiosemicarbazona

5

P.F. 240^o (descomp.).

EJEMPLO 22: Bromuro de 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-
acroleína-11-(piridinio-1-il)-undecanoilhidrazona

10

3,22 g de 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)acroleína en 200 cc de etanol se añaden en el transcurso de 30 minutos a una solución de 3,58 g de bromuro de 11-(piridinio-1-il)undecanoilhidrazida en 50 cc de etanol. Se calienta a continuación hasta reflujo durante una hora, se concentra hasta 100 cc y se añaden 100 cc de éter dietílico. Al enfriar se obtiene el compuesto del título en forma de cristales de color naranja pardo con un P.F. de 95-100^o.

15

EJEMPLO 23: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-tienil)-acroleína-
guanilhidrazona

20

Se añade una solución de 0,46 g de hidrogenocarbonato de aminoguanidina en 5 cc de ácido clorhídrico al 10 % a 1,0 g de 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-tienil)acroleína en 20 cc de metanol, y se calienta la mezcla hasta 50^o durante una hora. Al enfriar se obtiene el clorhidrato del compuesto del título en forma de cristales amarillos con un P.F. de 225-227^o.

25

Procediendo en forma análoga a la descrita en el ejemplo 23 también pueden obtenerse los siguientes compuestos de fórmula IIIe (ejemplos 24 a 29):

EJEMPLO 24: 2-(2-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-
guanilhidrazona

30

Cristales amarillos, P.F. del clorhidrato 175^o



(descomp.).

EJEMPLO 25: 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-guanilhidrazona

Cristales rojo-naranja, P.F. del clorhidrato 260^o

5

(descomp.).

EJEMPLO 26: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-guanilhidrazona

Cristales amarillo-naranja, P.F. del clorhidrato

250^o (descomp.).

10

EJEMPLO 27: 3-(5-nitro-2-furil)-2-fenilacroleína-guanilhidrazona

Cristales amarillos, P.F. del clorhidrato 220^o

(descomp.).

EJEMPLO 28: 3-(5-nitro-2-tienil)-2-fenilacroleína-guanilhidrazona

Cristales pardos, P.F. del clorhidrato 265^o (descomp.).

15

EJEMPLO 29: 2-(4-bromofenil)-3-(5-nitro-2-tienil)-acroleína-guanilhidrazona

Cristales pardo-amarillos, P.F. del clorhidrato

245-250^o (descomp.).

20

EJEMPLO 30: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-(4-β-D-glucopiranosil)tiosemicarbazona

1,76 g de 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)acroleína

25

se disuelven en 40 cc de etanol, después de lo cual se añade una solución de 1,61 g de 4-β-D-glucopiranosil-tiosemicarbazida en 20 cc de agua y se calienta la solución en un baño de María hirviendo durante una hora después de la adición de 0,2 cc de ácido acético glacial. Después de separar algo del etanol mediante destilación, cristaliza un polvo de color ama-

30



rillo-naranja, el que se filtra con succión después de enfriar. Después de secar los cristales, éstos se extraen varias veces mediante ebullición con éter absoluto. Se obtiene un polvo amarillo con un P.F. de 223° (descomp.).

5 EJEMPLO 31: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-
(4-D-glucopiranosil)-3-imino-semicarbazona

2,78 g de 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)acroleína se disuelven en 50 cc de etanol, se añaden 3,17 g de bromhidrato de 1-amino-3-D-glucopiranosil-guanidinio, disueltos en 30 cc de agua, y el pH de la solución se ajusta a 2 con bromuro de hidrógeno y se calienta hasta ebullición durante dos horas en un baño de María en una atmósfera de nitrógeno. A continuación se filtra, se diluye con agua y se separa la mayor parte del etanol mediante destilación en un vacío. La solución acuosa se extrae varias veces con cloruro de metileno y se evapora hasta sequedad en un vacío. El residuo se recristaliza de isobutanol. Se obtiene el clorhidrato del compuesto del título en forma de polvo amarillo-naranja con un P.F. de 145-152° (descomp.).

20 El bromhidrato de 1-amino-3-D-glucopiranosilguanidinio, usado como material inicial, puede obtenerse como sigue:

25 25,77 g de bromhidrato de N-(β-D-glucopiranosil)-S-etil-isotiourea se disuelven en 250 cc de metanol absoluto, y se añade, por gotas, una solución de 12,85 g de hidrato de hidrazina al 98 % en 250 cc de metanol, mientras se agita y se enfría con hielo. A continuación se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con metanol y se seca. Se obtiene un polvo blanco con un P.F. de 193-196° (descomp.).



EJEMPLO 32: 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína-
/4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-
tiosemicarbazona/

5 2 g de 2-(4-clorofenil)-3-(5-nitro-2-furil)acroleína
y 3,0 g de 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)tio-
semicarbazida en 50 cc de etanol/agua (3:1) se calientan hasta
ebullición durante una hora en un baño de María después de la
adición de 0,5 cc de ácido acético glacial. A continuación se
diluye con agua y se separa el etanol mediante destilación en
10 vacío. La resina parda resultante se recoge en cloroformo, la
solución se lava con agua y se seca con sulfato de magnesio.
El residuo obtenido después de filtrar y de concentrar median-
te evaporación se cromatografía sobre gel de sílice con cloro-
formo. Se obtiene un polvo pardo, amorfo y uniforme de acuer-
do con la cromatografía de capa delgada.

EJEMPLO 33: Ester (3-hidroxifenílico) del ácido β-(5-nitro-
furfuriliden)carbazínico

Una solución de 1,7 g de 5-nitrofuran-2-aldehído en
etanol se añade a 2,0 g de éster (3-hidroxifenílico) del ácido
20 carbazínico en etanol/agua y la mezcla se calienta hasta
50-60° durante una hora. Después de concentrar, se obtienen
cristales amarillos con un P.F. de 158-160° (descomp.).

Procediendo en forma análoga a la descrita en el
ejemplo 33 también pueden obtenerse los compuestos siguientes
25 (ejemplos 34 y 35):

EJEMPLO 34: Ester (2-hidroxifenílico) del ácido β-(5-nitrofur-
furiliden)carbazínico

Cristales de color amarillo claro con un P.F. de
170-180° (descomp.).

30 EJEMPLO 35: Ester (3-fenilénico) del ácido bis(5-nitrofurfu-



riliden) carbazínico

Cristales amarillos con un P.F. de 224-225° (descom-
p.).

EJEMPLO 36: 2-(4-benciloxifenil)-3-(5-nitro-2-furil)-acroleína

5 6,4 g de 1-(4-benciloxifenil)-2-metoxietileno, di-
sueitos en 10 cc de benceno, se añáden por gotas a 0 a 5° a
11,15 g de 5-nitrofuran-2-aldehído en 30 cc de benceno seco
después de la adición de algunas gotas de éter dietílico/tri-
fluorborano. Se agita a 40° durante una hora y media, se lava
10 con una solución acuosa de acetato de sodio al 5 % y con agua,
se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante
evaporación. El residuo se calienta hasta 90° durante 4 horas
con ácido clorhídrico al 10 % y ácido acético glacial. Se con-
centra nuevamente mediante evaporación, se recoge en éter y la
15 porción no disuelta se separa mediante filtración. Después de
concentrar la solución de éter cristalizan cristales de color
naranja con un P.F. de 145-155°.

Ejemplos para la producción de preparaciones galénicas

EJEMPLO 37: Producción de un granulado de agente activo me-
diante secado con rociamiento

20

Composición de la mezcla inicial:

6-cloro-benzisotiazolinona	60 g
3-[(5-nitrofurfuriliden)amino]-2-oxazoli- dinona	180 g
25 Subcarbonato de bismuto	1200 g
Pirrolidona polivinílica	120 g
Manitol	1437 g
Citrato trisódico (5 1/2 H ₂ O)	3 g
	<hr/>
cantidad total	3000 g



El manitol y el citrato trisódico se disuelven en 4 litros de agua y la solución se calienta hasta 50°. Luego se pesan los componentes restantes, éstos se mezclan bien entre sí y se añaden gradualmente a la solución arriba obtenida. La mezcla así obtenida se homogeniza luego en un homogenizador. En caso necesario, se añade una cantidad adicional de agua hasta una cantidad total de 7 litros, durante la homogenización, usándose finalmente 500 cc de agua para lavar el homogenizador. El producto homogenizado así obtenido se seca luego con rociamiento en la forma usual bajo una presión de 4 atmósferas, siendo la temperatura de admisión 170° y la temperatura de salida 85-90°. La preparación, secada con rociamiento, así obtenida se humedece con etanol al 50 %, se pasa a través de un tamiz No. 7 y se seca en una cámara secadora a 43°.

EJEMPLO 38: Producción de un granulado de agente activo mediante granulación con rociamiento

Composición de la mezcla:

	Citrato trisódico	30 g
20	Agua	300 cc
	Subcarbonato de bismuto	6000 g
	Pirrolidona polivinílica	600 g
	Agua	3000 cc
	6-cloro-benzisotiazolinona	300 g
25	3-[(5-nitrofurfuriliden)amino]-2-oxazolidinona	900 g
	Manitol	7170 g
		<hr/>
		15000 g producto seco

El citrato trisódico se disuelve primero en 300 cc de agua, después de lo cual se coloca el subcarbonato de bis-



5
10
15
20
25
30

muto en la cubeta del granulador con rociamiento y se rocía con una solución de citrato sódico y se granula con rociamiento. La temperatura para la granulación con rociamiento es de 40-45º, el tiempo de rociamiento con la solución de citrato sódico es de 6 minutos. Luego se seca durante 4 minutos. A continuación se coloca el manitol tamizado en la cubeta del granulador con rociamiento y se mezcla todo el material perfectamente. Luego se disuelve la cantidad correspondiente de pirrolidona polivinílica en 3000 cc de agua y en esta solución se suspende la 3-[(5-nitrofurfuriliden)amino]-2-oxazolidinona y la 6-cloro-benzisotiazolinona. La suspensión así obtenida se granula nuevamente con rociamiento junto con la mezcla en el granulador de rociamiento. Con este fin se rocía primero la mitad de la suspensión arriba indicada en el transcurso de 25 minutos, después de lo cual se hace parar el aparato y se separa el precipitado en las paredes del granulador raspándolo. A continuación se sigue rociando durante 25 minutos mientras se añade la segunda mitad de la suspensión. A continuación se lava con 500 cc de agua. El producto así obtenido se seca luego a la temperatura arriba indicada durante 35 minutos, después de lo cual se aumenta la temperatura hasta 60º y se termina el secado durante otros 6 minutos. El granulado resultante generalmente es de granos muy finos. Este se rocía rápidamente con un total de 3 litros de agua y luego se seca a 60º. A continuación se efectúa el tamizado con tamiz No. 7.

EJEMPLO 39: Producción de una tableta

Composición de la mezcla para tabletas:

6-cloro-benzisotiazolinona	10 g
3-[(5-nitrofurfuriliden)amino]-2-oxazolidinona	30 g



	Subcarbonato de bismuto	200 g
	Pirrolidona polivinílica	20 g
	Manitol	240 g
5	Polyclar (pirrolidona polivinílica de peso molecular más alto)	5 g
	Estearato de magnesio	5 g
		<hr/>
	cantidad total	510 g

10 Los primeros cinco componentes se granulan con ro-
ciamiento en un granulador tal como se indica en el ejemplo
38. El granulado resultante se seca, después de lo cual se le
añade al polvo resultante el Polyclar y el estearato de mag-
nesio, se homogeniza en un mezclador y se comprime en tabletas
en una prensa.

EJEMPLO 40

15 Procediendo en forma análoga a la indicada en los
ejemplos 37 a 39 se obtienen las preparaciones galénicas co-
rrespondientes, al usarse cantidades correspondientes de los
productos finales indicados en los ejemplos 1 a 36 ó 2-(2-
formilhidrazino-4-(5-nitro-2-furil)tiazol ó 1-(5-nitro-2-fur-
20 furilidenamino)hidantoina en lugar de la 3-(5-nitrofurfuri-
liden)amino/2-oxazolidinona allí usada.

DETERMINACION DEL EFECTO SINERGISTICO

25 El efecto sinergístico se determinó de acuerdo con
el método de Iŕwe (diagrama de isoboles), que se ilustra con
el ejemplo de la combinación de 6-clorobenzisotiazolinona
(= compuesto A) y clorhidrato de 2-(2-clorofenil)-3-(5-nitro-
3-furil)-acrolefna-guanilhidrazona (= compuesto B):

El ensayo se efectuó, por ejemplo, con diversas ce-
pas de bacterias, de las cuales se indican aquí las cepas



Staph. aureus, E. coli y Proteus vulgaris. Las concentraciones de inhibición mínimas (= CIM) de los componentes individuales se indican en la Tabla 1.

T A B L A 1

Cepa de ensayo	Compuesto A $\mu\text{g}/\text{cc}$	Compuesto B $\mu\text{g}/\text{cc}$
Staph. aureus	0,78	5,00
E. coli	6,25	31,25
Proteus vulg.	3,90	100,00

5

La comprobación del efecto sinérgico se efectuó dos veces para cada cepa, es decir primero se usó el compuesto A como compuesto básico y el compuesto B como adyuvante y luego viceversa. Los resultados se resumen en las Tablas 2 y 3 y en los diagramas:

10

T A B L A 2

A = compuesto básico

B = adyuvante

Cepa de ensayo	% de B agregado	CIM ($\mu\text{g}/\text{cc}$)
Staph. aureus	25 %	0,31
	50 %	0,03
	75 %	0,01
E. coli	25 %	1,25
	50 %	0,08
	75 %	0,08
Proteus vulg.	25 %	1,25
	50 %	0,31
	75 %	0,31



T A B L A 3

A = adyuvante

B = compuesto básico

cepa de ensayo	% de A agregado	CIM ($\mu\text{g}/\text{cc}$)
Staph. aureus	25 %	2,5
	50 %	1,25
	75 %	0,62
E. coli	25 %	6,25
	50 %	0,19
	75 %	0,19
Proteus vulg.	25 %	50
	50 %	25
	75 %	12,5

N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con el nº 12.008/72 de 14 de agosto de 1.972; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPOSICIONES ANTIBACTERIALES SINERGISTICAS; caracterizándose por lo siguiente:

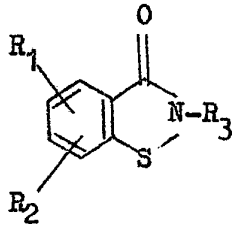
5

10

15



1.- Procedimiento para la producción de composiciones antibacteriales sinérgicas; caracterizado porque comprende poner en asociación sinérgica un compuesto de fórmula I,



I

donde R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y significan, cada uno, hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, ácido carboxílico, amida o halógeno, y R₃ es hidrógeno, aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, bencilo o fenetilo, en el supuesto que todos los radicales R₁, R₂ y R₃ no signifiquen todos simultáneamente hidrógeno, con un derivado de 2-nitrofurilo o 2-nitrotienilo.

2.- Procedimiento para la producción de composiciones antibacteriales sinérgicas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 NOV. 1952

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ
C. A. Farmacéuticos L. García Fernández

5

10

15

20