



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11	NUMERO	471269	10 A1
21	22	FECHA DE PRESENTACION	29 JUN. 1978	

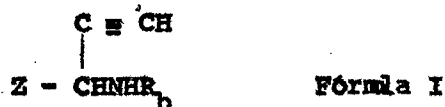
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
8127265	1-7-1977	EEUU
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar derivados alfa-amilánicos de aminas		
71 SOLICITANTE (S)		
MERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE (sociedad francesa)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
67000 STRASBOURG (FRANCIA) 16, rue d'Ankara		
72 INVENTOR (ES)		
1) Brian Walter METCALF (nacionalidad australiano) 2) Michel JUNG (nacionalidad francesa)		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. CARLOS ROEB UNGEHEUER		

POOR
QUALITY

El presente invento se refiere a nuevos derivados acetilénicos de aminas farmacéuticamente útiles.

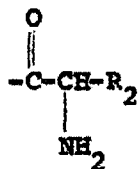
Los compuestos del presente invento pueden representarse por la siguiente fórmula general I:



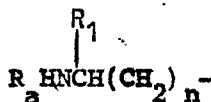
en la arriba citada fórmula general I, Z es -metiltioetilo, S-benciltioetilo, S-(5'-desociadenosin-5'-il)-metiltioetilo, -guanidinopropilo o



en que n es el número entero 2 ó 3 y R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que, cuando R_1 es otro que hidrógeno, n es 2; y cada uno de R_a y R_b hidrógeno, alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, alcoxicarbonilo, en que la mitad alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada o el grupo



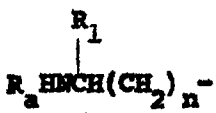
en que R_2 es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidroxibencilo; con las condiciones de que, cuando Z es -benciltioetilo o S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo, R_b es hidrógeno y cuando Z es



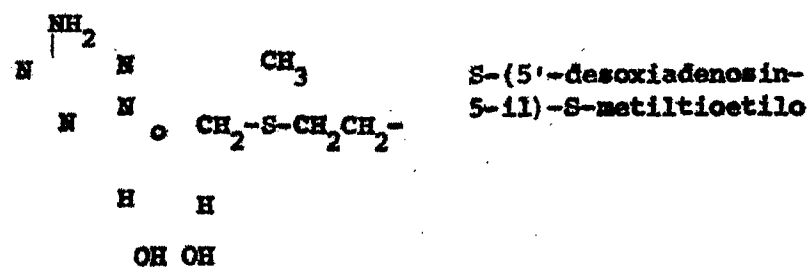
1
5
10
15
20
25
30

cada uno de R_a y R_b pueden ser iguales o diferentes. Sales e isómeros ópticos individuales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general I también están incluidos dentro del alcance del presente invento.

En la arriba citada formula general I en adición al grupo



el símbolo Z representa los grupos sustituyentes, -metiltioetilo, -benciltioetilo, S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)- -metiltioetilo y -guanidinopropilo que se describen por las siguientes estructuras



Según se usa en la fórmula general I, el término alquilcarbónico se adopta significando el grupo



en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo isobutilo y terciario-butilo.

Según se usa en la fórmula general I, el término alcoxycarbonylo se adopta significando el grupo



en que la mitad alcoxi, es decir, -O-alkilo, tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terciario-butoxi.

Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo rectos o ramificados teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, según se usan en la fórmula general I, son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo y terciario-butilo.

Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de este invento incluyen sales de adición de ácido no tóxicas, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos, tales como ácido metano-sulfónico, salicílico, maléico, malónico, tartárico, cítrico, ciclámico y ascórbico.

Son compuestos preferidos de este invento aquellos de la fórmula general I, en que Z es β -metiltioetilo, S-(5'-desoxiadeno sin-5'-il)-S-metiltioetilo, γ -guanidinopropilo o



y cada R es hidrógeno. Compuestos más preferidos de este invento son aquellos de la fórmula general I en que Z es



con compuestos, en que R₁ es hidrógeno y n es 2, siendo estos

1 los más preferidos:

Ejemplos ilustrativos de compuestos del presente invento -
son los siguientes:

1-acetileno-3-metiltiopropilamina,

5 1-acetileno-3-benciltiopropilamina,

1-acetileno-3-[S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-S-(metil) tio] - -
propilamina,

1-acetileno-4-guanidinobutilamina,

10 1-acetileno-1,4-butanodiamina,

1-acetileno-1,5-pentanodiamina,

N-(1-acetileno-4-aminobutil) acetamida,

N-(1-acetileno-4-aminobutil) propionamida,

N-(1-acetileno-3-metiltiopropil) butiramida

15 metil- N-(1-acetileno-4-aminobutil) carbamato,

etil N-(1-acetileno-5-aminopentil) carbamato,

isopropil N-(1-acetileno-3-metiltiopropil) carbamato,

1-acetileno-1,4-butileno-bis-terciario-butiramida,

20 N-(1-acetileno-4-aminobutil)-2-aminoacetamida,

N-(1-acetileno-5-aminopentil)-2-aminodihidrocinnamida,

N-(1-acetileno-3-metiltiopropil)-2-amino-p-hidroxi-dihidro-
cinnamida,

25 N-(acetileno-4-guanidinobutil)-2-aminoacetamida,

1-acetileno-1,4-pentanodiamina, y

1-acetileno-1,4-hexanodiamina.

Los compuestos de la fórmula general I tienen muchas utili

30

1 dades. El compuesto de la fórmula general I, en que Z es - -
2 β -benciltioetilo y R_D es hidrógeno, es útil como un intermedia
3 rio en la preparación del correspondiente compuesto farmaceu
4 ticamente útil, en que Z es S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-S-me
5 tiltioetilo.
6 Los compuestos de la fórmula general I en que Z es otro que -
7 β -benciltioetilo, son inhibidores irreversibles de enzimas de
8 decarboxilasa, que están comprendidas en la formación de po-
9 liamida haciendo dichos compuestos útiles como agentes farma-
10 cológicos. Diaminas, particularmente putrescina, espermidina
11 y espermina están presentes en tejidos vegetales y animales y
12 en algunos microorganismos. Aunque no se ha delineado clara-
13 mente el papel fisiológico exacto de las poliamidas hay evi-
14 dencia para sugerir que las poliaminas están comprendidas en
15 la división y en el crecimiento de las células. (H.G. Williams
16 Ashman y otros, The Italian J. Biochem. 25, 5-32 (1976), A. -
17 Raina y J. Janne, Med. Biol, 53, 121-147 (1975) y D.H. Russell,
18 Life Sciences 13, 1635-1647 (1973). Las poliaminas son facto-
19 res de crecimiento esenciales o están comprendidas en proce-
20 sos de crecimiento de ciertos microorganismos, por ejemplo, E.
21 coli, Enterobacter, Klebsiella, Staphilococcus aureus, C. ca-
22 daveris, Salmonella typhosa y Haemophilus parainfluenza. Las
23 poliaminas están asociadas, tanto con el crecimiento normal -
24 como con el rápido neoplástico existiendo un incremento en la
25 síntesis y acumulación de poliaminas siguiendo a un estímulo -
26 27 28 29 30

1 que cause proliferación celular. También se sabe que los nive
les de poliaminas son altos en sistemas embrionicos, los tegu
mentos, en pacientes con tumores de crecimiento rápido, célu
5 las leucémicas y otros tejidos de crecimiento rápido. Es cono
cido que existe una correlación entre la actividad entre las
enzimas de descarboxilasa de ornitina, S-adenosilmetionina, ar
ginina y lisina y la formación de poliaminas.

La biosíntesis de putrescina, espermidina y espermina están -
interrelacionadas. La putrescina es el producto de descarboxi-
10 lación de ornitina, catalizado por descarboxilasa de ornitina.
También puede ocurrir formación de putrescina por descarboxila
ción de arginina para formar agmatina, que se hidroliza para
putrescina y urea. La arginina también está comprendida en la
15 formación de ornitina por acción de la enzima arginasa. La ac
tivación de metionina por S-adenosilmetionina sintetasa forma
S-adenosilmetionina que es descarboxilada, después de lo cual
la mitad de propilamina de metionina activada puede transfe--
20 rirse a putrescina para formar espermidina o la mitad de po
liamina puede ser transferida a espermidina para formar esper
mina. Por lo tanto, la putrescina sirve como un precursor a la
espermidina y espermina y adicionalmente ha demostrado tener
25 un efecto regular marcado sobre el camino biosintético de po
liamida, porque se ha demostrado que la síntesis incrementada
de putrescina es la primera indicación de que un tejido se so
meterá a renovados procesos de crecimiento. La cadaverina que
30

1 es el producto de decarboxilación de lisina ha demostrado que
estimula la actividad de S-adenosilmetionina decarboxilasa y -
se conoce que es esencial para procesos de crecimiento de cre-
cimiento de muchos microorganismos, por ejemplo, H. parainfluen-
za.

5 Los compuestos de la fórmula general I en que Z es



10 son inhibidores irreversibles de ornitina decarboxilasa y li-
sina decarboxilasa, respectivamente según varía n de 2 a 3, -

Los compuestos de la fórmula general I en que Z es β -metiltioe-
tilo o S-(5'-desociadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo, son inhi-
bidores irreversibles de S-adenosilmetionina decarboxilasa y

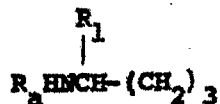
15 en que Z es γ -guanidinopropilo, son inhibidores irreversibles
de arginina decarboxilasa. Como inhibidores irreversibles de -
las arriba enumeradas enzimas de decarboxilasa los compuestos

20 de la fórmula general I, en que Z es distinto a β -benciltioe-
tilo, son útiles como agentes antiinfectivos, que son efica-
ces en el control de microorganismos, por ejemplo, bacterias,

25 hongos y virus que son dependientes de poliaminas para el cre-
cimiento, por ejemplo, E. coli, Enterobacter, Klebsiella, -
Staphylococcus aureus, C. cadaveris, virus como H. parainfluen

za, picornavirus, por ejemplo, encefalomiocarditis, Herpes sim-
plex, poxvirus y arbovirus, por ejemplo, Semliki forest. Los
compuestos de la fórmula general I, en que Z es otro que β -ben-
30 ciltioetilo y

1
5
10
15
20
25
30



también son útiles en el control de ciertos procesos de crecimiento rápido y pueden usarse solos o en combinación entre sí. Por ejemplo, los compuestos son útiles en la inhibición de espermatogenesis y embriogenesis y, por lo tanto, los compuestos encuentran uso como agentes de antifertilidad de machos y abortifacientes. Los compuestos también son útiles en la inhibición de la respuesta inmune y así los compuestos son útiles como inmunosupresantes para el tratamiento, por ejemplo, de myastenia gravis, artritis, esclerosis múltiple y la prevención del rechazo de transplante de tejidos y órganos y son útiles en el control de crecimiento neoplástico, por ejemplo, tumores sólidos, leucemias y linfomas. Los compuestos también son útiles como inhibidores para crecimiento de células cutáneas anormal, como se encuentra con una condición psoriática.

La utilidad de compuestos de la fórmula general I como inhibidores irreversibles de ornitina o de S-adenosilmetionina de carboxilasa en vivo puede demostrarse como sigue. Una solución acuosa de un compuesto apropiado de la fórmula I se administra oral o parenteralmente a ratones o ratas macho. Los animales se sacrifican de 1 a 48 horas después de la administración del compuesto y los lóbulos ventrales de la próstata se separan y homogeneizan con la actividad de ornitina y S-ade

1 nosilmetionina de decarboxilasa, midiéndose como se describe
generalmente por E.A. Pegg y H.G. Williams-Ashman, Biochem.
J. 108, 533-539 (1968) y J. Janne u H.G. Williams-Ashman, -
Biochem y Biophys. Res. Comm 42, 222-228 (1971).

5 Al administrar los compuestos de la fórmula general I, en -
que Z es



10 en que n es 2 ó 3 y R₁ es hidrógeno, pueden ser deseable pa-
ra administrar concurrentemente, por procedimientos conocidos,
un inhibidor de monoamina oxidasa, tal como trans (+)-2-fe-
nilcilicopropanamida o N-bencil-N-metil-2-propinilamida.

15 Los compuestos de la fórmula general I en que Z es



20 en que n es el número entero 2 ó 3, y R₁ es hidrógeno, son -
precursores metabólicos de compuestos de la siguiente estruc-
tura



25 en que n es el número entero 2 ó 3, que se conocen que son -
inhibidores irreversibles de transamina de ácido γ-aminobu-
tirico y después de administración da por resultado niveles
de cerebro más altos de ácido γ-amonobutirico (GABA). Como -
precursores de ácido γ-acetilénico-γ-aminobutirico son úti-

30 les los compuestos arriba descritos de la fórmula I, en el -

1 tratamiento de desordenes del sistema nervioso central, con-
sistente en movimiento involuntario, asociado con corea de -
Huntington, Parkinsonismo, efectos extrapiramidales de dro-
gas, por ejemplo, desórdenes de toma neurofóptica, asociados
5 con epilepsia, retirada de alcohol, retirada de barbiturato
psicosis asociadas con esquizofrenia, depresión, depresión -
maniaca e hiperkinesis.

Varios estudios previos han demostrado que el ácido -amino-
butírico es un principal transmisor inhibitorio del sistema -
10 nervioso central, según se informa por ejemplo, por Y Godin
y otros, Journal Neurochemistry, 16, 869 (1969) y que el -
trastorno de la excitación y la interconexión de inhibición
pueden conducir a estados de enfermedad, tal como la corea -
15 de Huntigton (The Lancet, Noviembre 9, 1974, pp. 1122-1123)
parkinsonismos, esquizofrenia, epilepsia, depresión, hiperki-
nesis y desórdenes de depresión maniaca, Biochem, Pharmacol,
23, 2637-2649 (1974).

20 El que los compuestos de la fórmula general I en que Z es -

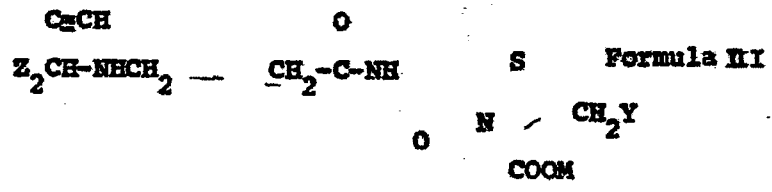


25 en que n es 2 ó 3 y R₁ es hidrógeno, se convierte metabóli-
camente en los compuestos de la fórmula II, puede demostrar-
se por el efecto protector sobre tomas audiogénicas en rato-
nes de la cepa DBA, medidas por el método general descrito -
por Simler y otros, Biochem, Pharmacol 22, 1701 (1973) que -

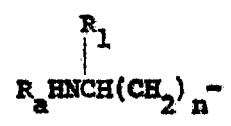
1
5
10
15
20
25
30

se usa corrientemente para evidenciar actividad antiepiléptica.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R₁ es hidrógeno, son útiles como intermediarios químicos para la preparación de nuevos derivados de cefalosporina, que son útiles como antibióticos y tienen la siguiente estructura general.



en que Z₂ es β-metiltioetilo, β-benciltioetilo, S-(5'-desoxixiadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo, γ-guanidinepropilo ó



en que n es 2 ó 3, R₁ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y R_a es hidrógeno; M es hidrógeno o una carga negativa e Y es hidrógeno o acetoxi.

Los compuestos de la fórmula general III y las sales farmacéuticamente aceptables é isómeros ópticos individuales de los mismos son nuevos compuestos, útiles como antibióticos y pueden administrarse de una manera similar a la de muchos derivados bien conocidos de cefalosporina, por ejemplo, cefalexina, cefalotina o cefaloglicina. Los compuestos de la fórmula general III y sus sales e isómeros farmacéuticamente aceptables pueden administrarse solos o en la forma de preparaciones farmacéuticas, bien sea oral o parenteralmente y de modo tópico a animales de sales caliente, es decir, aves y

1 maníferos, por ejemplo, gatos, perros, vacas bovinas, ovejas,
caballos y seres humanos. Para administración oral, los com-
puestos pueden ser administrados en la forma de tabletas, cáp-
sulas o píldoras o en la forma de elixires o suspensiones. -
5 Para administración parenteral, los compuestos pueden usarse
mejor en la forma de una solución acuosa estéril, que puede -
contener otros solutos, por ejemplo, suficiente salina o glu-
cosa para hacer isotónica la solución. Para administración tó-
10 pica, los compuestos de la fórmula general III, sus sales é-
isómeros pueden incorporarse en cremas o ungüentos.

Ejemplos ilustrativos de bacterias, contra las que son acti-
vos los compuestos de la fórmula general III y sus sales e -
isómeros ópticos individuales farmacéuticamente aceptables, -
15 son *Staphylococcus aureus*, *Salmonella Schotmuehleri*, *Klebsie-*
lla pneumoniae, *Diplococcus pneumoniae* y *Streptococcus pioge-*
nes.

Sales de adición de ácido, inorgánicas, no tóxicas farmacéuti-
20 camente aceptables ilustrativas de los compuestos de la fórmu-
la general III, son sales de adición de ácido mineral, por ejem-
plo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, sulfatos, -
sulfamatos, fosfatos y las sales de adición de ácido orgánico
25 son, por ejemplo, maleato, acetato, citrato, oxalato, succina-
to, benzoato, tartrato, fumarato, malato y ascorbato. Las sa-
les pueden formarse por medios convencionales.

Son ejemplos ilustrativos de compuestos de la fórmula general
30

1 III ácido 7-[2-[4-(1-acetileno-4-aminobutilaminometil) fenil]
 acetil] amino]-3-acetilodimetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.
 5 o.] oct-2-ene-2-carboxílico, ácido 7 [2-[4-(1-acetileno-3-ne-
 tiltiopropilaminometil)-fenil] acetil] amino]-3-acetiloxime-
 til-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0.] oct-2-ene-carboxílico y -
 ácido 7 [2-[4-(1-acetileno-5-aminopentilaminometil) fenil] ace-
 til]-amino]-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]
 -oct-2-ene-2-carboxílico.

10 La preparación de los compuestos de la fórmula general III se
 describen más abajo.

15 Como agentes farmacológicamente útiles, los compuestos de la
 fórmula general I, en que Z es otro que β -benciltioetilo, pue-
 den administrarse de varias maneras al paciente, que se está
 20 tratando, para conseguir los efectos deseados. Los compuestos
 pueden ser administrados solos o en la forma de una prepara-
 ción farmacéutica, oral, parenteralmente, por ejemplo, intra-
 venosamente, intraperitonealmente o subcutáneamente o de modo
 tópico.

25 La cantidad del compuesto administrado variará a través de un
 amplio alcance y puede ser cualquier cantidad eficaz. Depen-
 diendo del paciente, que deba tratarse, de la condición, que
 se esté tratando y del modo de administración, la cantidad efec-
 30 tiva de compuesto administrado variará desde alrededor de 0,1
 mg/kg hasta 500 mg/kg de peso del cuerpo del paciente por do-
 sis unitaria y preferentemente será de alrededor de 10 mg/kg
 hasta alrededor de 100 mg/kg de peso del cuerpo del paciente

1 por dosis unitaria. Por ejemplo, una forma de dosis unitaria
típica puede ser una tableta, conteniendo de 10 a 300 mg de
un compuesto de la fórmula I, que puede ser administrado al
paciente, que se está tratando, de una a cuatro veces diarias,
5 para conseguir el efecto deseado.

Como se usa aquí el término de paciente se adopta para que -
signifique animales de sangre caliente, tales como mamíferos
por ejemplo, gatos, perros, ratas, ratones, cobayas, caballos,
vacas bovinas, ovejas y seres humanos.

10 Las formas de dosis unitarias sólidas pueden ser del tipo -
convencional. Así, la forma sólida puede ser una cápsula, -
que puede ser del tipo de gelatina ordinaria, conteniendo un
nuevo compuesto de este invento y un soporte, por ejemplo, -
15 lubricante y rellenos inertes, tales como lactosa, sucrosa y
almidón de maíz. En otra ejecución, los nuevos compuestos -
son tableteados con bases de tableta convencionales, tales -
como lactosa, sucrosa y almidón de maíz, en combinación con -
20 aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz, gelatina,
agentes desintegrantes, tales como almidón de maíz, almidón
de patata, o ácido alginico y un lubricante, tal como ácido
esteárico o estearato de magnesio.

25 Para administración parenteral, los compuestos pueden ser ad-
ministrados como dosis inyectables de una solución o suspen-
sión del compuesto en un diluyente fisiológicamente acepta-
ble con un soporte farmacéutico, que puede ser un líquido es-
30 térril, tal como agua o aceite, con o sin la adición de un -

1
5
10
15
20
25
30

surfactante y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Son ilustrativos de aceites, que pueden emplearse en estas preparaciones, aquellos del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de soja y aceite mineral. En general, se prefieren como soportes líquidos, agua, salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, etanoles y glicoles, tales como propileno glicol o polietileno glicol, particularmente para soluciones inyectables.

Los compuestos pueden ser administrados en la forma de una inyección de depósito o preparación de implante, que pueden formularse de tal manera, que permitan una liberación sostenida del ingrediente activo. El ingrediente activo puede comprimirse en píldoras o pequeños cilindros y puede implantarse subcutánea o intramuscularmente como inyecciones de depósito o implante. Los implantes pueden emplear materiales inertes, tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas, por ejemplo, Silastic, goma de silicona fabricada por la Dow-Corning Corporation.

Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es β -metiltioetilo, β -benciltioetilo o

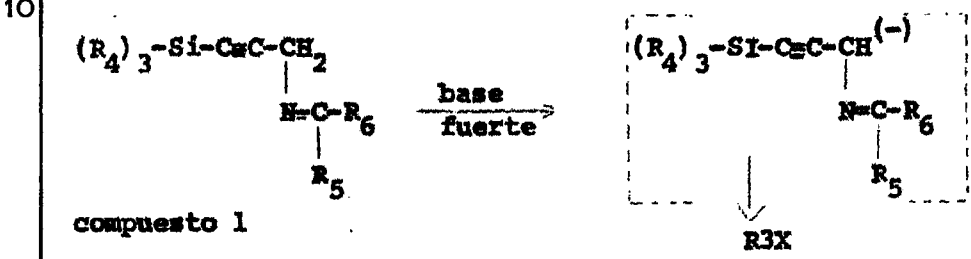


y cada uno de R_a y R_b es hidrógeno, se preparan tratando un derivado de propargilamina, adecuadamente protegido con una base fuerte, para formar un intermediario de carbanión de -

1 propargilamina protegido, que se hace reaccionar con un agente alquilizador de la fórmula R₃X, en que X es halógeno, por ejemplo, cloro o bromo y R₃ es β-metiltioetilo, β-benciltioeti-



en que n es el número entero 2 ó 3 y R₁ es hidrógeno o un alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y suprimiendo subsiguientemente los grupos protectores por hidrólisis según se representa por el siguiente esquema de reacción:

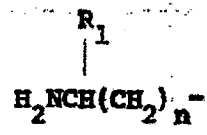


20 En el arriba citado esquema de reacción, R₃ y X tienen los significados aquí definidos más arriba; Ph representa fenilo, R₅ es hidrógeno, metoxi o etoxi; R₆ es fenilo, terciario butilo, trietilmetilo, 1-adamantanilo ó 2-furilo, con la condición de que, cuando R₅ es hidrógeno, R₆ no es 1-adamantanilo ó 2-furilo; R₄ es un grupo alquilo inferior recto o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como etilo, metilo, n-propilo y terciario-butilo; y Z' es β-metiltioeti-

30

1
5
10
15
20
25
30

lo, β -benciltioetilo e



en que n- es el número entero 2 ó 3.

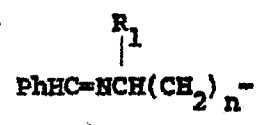
Bases fuertes adecuadas, que pueden emplearse en la reacción arriba indicada, para formar el carbanión, son aquellas que abstraerán un protón del átomo de carbono adyacente a la mitad de acetileno, tal como alquil litio, por ejemplo, butil litio o fenil litio, litio di-alquilamida, por ejemplo, litio diisopropilamida, litio amida, butirato terciario de potasio o amida de sodio.

Los reactivos alquilizadores, R_3X , empleados en la reacción arriba indicada, son conocidos en la técnica o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. El reactivo



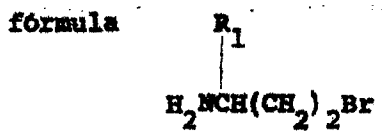
en que R_1 es hidrógeno, puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar hidrocioruro de 3-bromo-n-propilamina o hidrocioruro de 4-bromo-n-butilaminas con benzaldehido y una amina orgánica tal como una trialquilamina, por ejemplo, trietilamina en un disolvente tal como éter, por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano o dioxano, cloroforme o diclorometano.

El reactivo

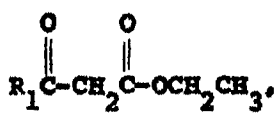


en que R_1 es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y n es el número entero 2, se preparan haciendo reaccionar un apropiado γ -aminoalquilbromuro hidrobromuro de la

1
5
10
15
20
25
30



con benzaldehído y una amina orgánica tal como trietilamina. El hidrobromuro de γ -aminoalquilbromuro se prepara del correspondiente γ -aminoalcanol por tratamiento con bromuro de hidrógeno. El derivado de γ -aminoalcanol se obtiene tratando un apropiado éster de ácido β -cetoalcanóico de la fórmula



en que R_1 es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con hidrocioruro de hidroxilamina y reduciendo la enzima resultante por reducción de hidruro de aluminio litio. La reacción alquilizadora puede realizarse en un disolvente aprótico, por ejemplo, benceno, tolueno, éter, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, hexametil fosfortriamida. La temperatura de reacción varía desde alrededor de -100C hasta 250C - preferentemente -70C y el tiempo de reacción varía desde alrededor de 1/2 hasta 24 horas.

La supresión de los grupos protectores según se representa en el esquema de reacción en la etapa, que va desde la etapa desde los compuestos 2, a los compuestos de la fórmula III, se consigue por tratamiento con ácido acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico seguido de base acuosa, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico o tratamiento con fenil-hidrazina, hidroxilamina o hidrazina, después con base acuosa.

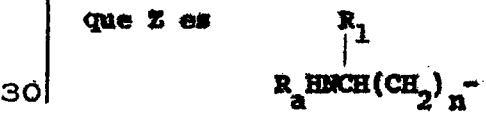
1 Los derivados de propargilamina, es decir los compuestos 1, -
en que R_5 es hidrógeno, se preparan por la adición de grupos
protectores sobre la función acetileno y la función nitrógeno
de propargilamina. La protección de la función nitrógeno de la
5 propargilamina se realiza formando, de una manera conocida, -
una base de Schiff con un compuesto soportador de carbonilo,
no enolizable, seleccionado entre benzaldehído, 2,2-dimetil--
propanal y 2,2-dietibutanal.

10 La protección de la función acetilénica se realiza haciendo -
reaccionar la arriba descrita base de Schiff con un cloruro -
de trialquilsililo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 -
átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, cloru
ro de trimetilsililo o cloruro de trietilsililo formando de -
15 una manera conocida el correspondiente derivado de trialquil-
sililo.

20 Los derivados de propargilamina, compuesto 1, en que R_5 es me
toxi o etoxi, se preparan haciendo reaccionar propargilamina -
en que la función acetileno está protegida por un grupo trial
quilsililo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de
carbono y es recta o ramificada, con cloruro de benzoilo, clo
25 ruro de ácido piválico o cloruro de ácido 2,2-dietilbutírico,
cloruro de ácido 2-furóico o cloruro de ácido 1-adamantano -
carboxílico a 0°C en dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, -
cloroformo, metileno cloruro, dimetilformamida, dimetilaceta-
mida o clorobenceno en presencia de una base orgánica, tal co

1 mo trietilamina o piridina, después de lo cual la mezcla de -
 reacción se deja calentarse hasta alrededor de 250C durante 1
 hora. El derivado de amida resultante es combinado con un reac-
 5 tivo alquilizador, tal como metilfluorosulfonato, dimetilsulfa-
 to, metilioduro, metil p-toluenosulfonato o trimetiloxonio he-
 xafluorofosfato, cuando R₅ es metoxi o trimetiloxonio tetra-
 fluoroborato, cuando R₅ es etoxi, a alrededor de 250C en un -
 10 disolvente de hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metila-
 no, clorobenceno o cloroformo, y la mezcla de reacción se ha-
 ce refluir durante alrededor de 12 a 20 horas. La mezcla en-
 tonces es enfriada a alrededor de 250C y se añade una base or-
 gánica, tal como trietilamina o piridina, después de lo cual
 15 la solución se extrae con salmuera y se aísla el producto.
 El material de partida de propargilamina protegida se obtiene
 tratando derivados de 3-trialquilsililprop-2-inil-1-iminobenci-
 20 lo, es decir compuestos I, en que R₅ es hidrógeno y R₆ es fe-
 nilo con hidrazina o fenil hidrazina a alrededor de 250C du-
 rante alrededor de 1/2 hora después de lo cual la mezcla se -
 diluye, por ejemplo, con éter de petróleo, benceno o tolueno
 y el derivado de iminobencilo es aislado. Alternativamente, -
 la imida es hidrolizada con 0,5 a 1 N HCl, y la fase acuosa -
 25 es evaporada para procurar el hidrocloreuro de amina.

Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es γ -guanidí-
 nopropilo, se preparan de los correspondientes derivados en -
 que Z es

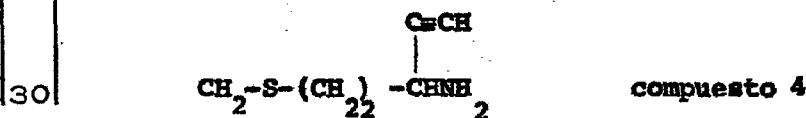


1 en que R₁ es hidrógeno y n es 2 y en que R₂ es hidrógeno, es decir el compuesto



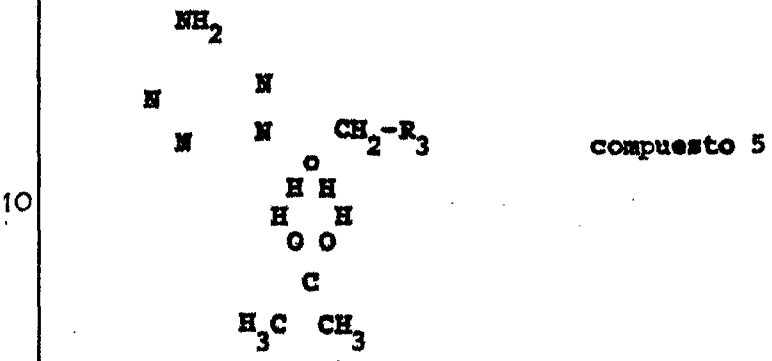
5 en que X es halógeno, por ejemplo, cloro y R₂ tiene el significado definido en la fórmula I con la condición de que cualquier grupo amino libre esté adecuadamente protegido, por ejemplo, con benciloxicarbonilo por tratamiento con una sal de alquilisotiocuronio, por ejemplo, hidrobromuro de etilisotiocuronio por procedimientos generalmente conocidos en la técnica; por ejemplo Organic Synthesis, III, página 440 (1955).
10 La reacción se realiza en presencia de una base, tal como hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico a un pH de alrededor de 10 a una temperatura de alrededor de 25°C durante alrededor de 6 a 60 horas, después de lo cual la mezcla de reacción es neutralizada con ácido clorhídrico concentrado y el producto es aislado. Cuando se separan grupos protectores -
15 apropiados por hidrólisis ácida, por ejemplo, por tratamiento con HBr en dioxano. La preparación del compuesto 3 se describe más abajo.

25 Los compuestos de la fórmula I en que Z es S-(5'-desoxiadeno sin-5'-il)-S-butiltioetil y R₂ es hidrógeno, se prepara tratando durante alrededor de 1 hora, el correspondiente compuesto, en que Z es β-benciltioetilo, es decir el compuesto :



30

1 con amida de sodio o amida de litio con amoniaco liquido se-
 guido de la adición de metal de sodio o de litio finamente -
 dividido hasta que persista el color azul y haciendo reaccio
 5 nar la sal de di-metal, así obtenida, con el derivado de 5-p
 toluenosulfonilo, 5-bromo o 5-cloro de 2'-3'-isopropileno -
 adenosina, teniendo la estructura.



15 en que R₃ es p-toluenosulfonilo, cloro o bromo durante alre-
 dedor de 2 horas en amoniaco liquido, seguido de hidrolisis
 ácida y tratando junto con metil-yoduro y disolvente ácidos,
 tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacéti
 20 co o ácido tricloroacético.

En lo que sigue se describe la preparación de compuestos de
 la fórmula general I distintos a los compuestos en que Z es
 γ-guanidinopropilo, en que R_a y/o R_b son otros que hidrógeno,
 25 es decir, compuestos de la fórmula general I, en que Z es -
 β-metiltioetilo y R_b es otro que hidrógeno y compuestos, en
 que Z es



30

1 alguno o ambos de R_a y R_b es otro que hidrogeno, incluyendo -
compuestos 3. La siguiente descripción es aplicable a todos -
los arriba citados compuestos, sin embargo, al preparar com-
puestos en que Z es



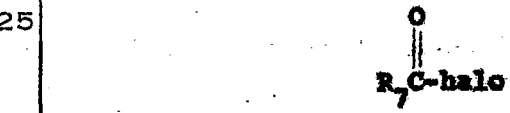
es necesario proteger uno u otro de los amino grupos antes -
del tratamiento con el reactivo apropiado, es decir haluro o
anhidrido ácido, alquil haloformato o ácido de la fórmula



o su anhidrido, según se describe más abajo, para dar compues-
tos, en que algunos o ambos de R_a y R_b sean distintos a hidró-
geno como sigue: cuando R_a es hidrógeno y R_b es otro que hi-
15 drógeno, el amino-grupo, al que está enlazado R_a, se protege
como un derivado ftalimido, tratando el correspondiente deri-
vado, en que R_a es hidrógeno, con una carbalcoxiftalimida, en
que la mitad alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por -
20 ejemplo, carbetoxiftalimida en un disolvente, tal como un -
éter o alcohol inferior, tal como metanol, durante 1/2 a 3 ho-
ras a alrededor de 0 hasta 50°C, seguido de extracción con -
ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico antes del tratamiento -
25 con el reactivo apropiado descrito más abajo, para dar com-
puestos, en que R_b es otro que hidrógeno, El grupo ftalimida
se separ a subsiguientemente por tratamiento con hidracina en
un disolvente de alcohol inferior, tal como metanol, a alrede

1 dor de 500 hasta 1000C durante alrededor de 1 a 4 horas. Los
 2 compuestos así obtenidos, es decir los compuestos, en que R_a
 3 es hidrógeno y R_b es otro que hidrógeno deben tratarse con -
 4 los reactivos apropiados, abajo descritos, para dar compues-
 5 tos, en que R_a y R_b sean ambos distintos a hidrógeno y pueden
 6 ser iguales o diferentes. Al preparar compuestos, en que R_a -
 7 es otro que hidrógeno y R_b es hidrógeno, un grupo amino, al -
 8 que R_b está enlazado, está protegido, por ejemplo, con un gru-
 9 po benciloxicarbonilo, por tratamiento del correspondiente de-
 10 rivado, en que R_b es hidrógeno, con un bencil haloformato, -
 11 tal como bencilcloroformato antes del tratamiento con el apro-
 12 piado reactivo abajo descrito, para dar compuestos en que R_a
 13 es otro que hidrógeno. El grupo benciloxi se separa subsiguie-
 14 tamente por hidrólisis ácida, por ejemplo, por tratamiento -
 15 con HBr en dioxano.

16 Los compuestos de la fórmula general I en que R_a o R_b es al-
 17 quilcarbonilo, en que la mitad alquilo es recta o ramificada
 18 y tiene de 1 a 4 átomos de carbono se prepara tratando los -
 19 correspondientes derivados, en que R_a o R_b es hidrógeno o es
 20 adecuadamente protegido o R_b es otro que hidrógeno según se
 21 describe aquí arriba, con un haluro ácido de la fórmula



23 en que halo es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o -
 24 bromo y R_7 es un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo
 25 de 1 a 4 átomos de carbono a un anhídrido ácido apropiado, en
 26

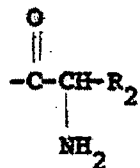
1 agua en presencia de una base tal como hidróxido sódico o bo-
rato sódico, a una temperatura de alrededor de 0°C hasta 25°C
durante aproximadamente 1/2 hora a 6 horas. Cuando se prepa-
ran grupos protectores apropiados según se describe aquí arri-
5 ba por tratamiento con hidracina o ácido.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R_a ó R_b es al-
coxi carbonilo, en que la mitad de alcoxi es recta o ramifica-
da y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se prepara tratando el
correspondiente derivado, en que R_a ó R_b es hidrógeno está -
10 adecuadamente protegido o R_b es otro que hidrógeno, según se
describe más arriba, con un haloformato de alquilo de la fór-
mula



15 en que halo es un átomo de halógeno tal como cloro o bromo y
 R_g es un grupo alquilo recto o ramificado teniendo de 1 a 4 -
átomos de carbono, en agua, en presencia de una base, tal co-
mo hidróxido sódico o borato sódico a una temperatura de alre-
20 dedor de 0°C a 25°C durante alrededor de 1/2 hora hasta 6 ho-
ras, cuando se separan grupos protectores apropiados, según -
se describe arriba, por tratamiento con hidrazina o ácido.

Los compuestos de la fórmula general I en que R_a ó R_b es



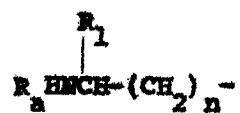
25 en que R_2 es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ra-
30

1 mificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidroxiben-
 5 cilo, se preparan tratando el correspondiente derivado en -
 que R_a o R_b es hidrógeno o está adecuadamente protegido o R_b
 es otro que hidrógeno según se describe arriba, con un ácido
 de la fórmula HOOC-CH-R₂



o uno de sus anhídridos, en que el grupo amino está protegi-
 do con un adecuado grupo bloqueador, tal como benciloxicarbo-
 10 nilo o terciario-butoxicarbonilo y R₂ tiene el significado -
 arriba definido, en un éter, tal como tetrahidrofurano o di-
 xano, cloruro de metileno o cloroformo y en presencia de un
 agente deshidratante, tal como diciclohexilcarbodiimida, -
 cuando se emplea el ácido libre, a una temperatura de alrede-
 15 dor de 0°C hasta 35°C durante alrededor de 1 a 12 horas, se-
 guido de hidrólisis de ácido y de base y cuando hay un trata-
 miento apropiado con hidrazina para eliminar los grupos pro-
 tectores.

20 Alternativamente el compuesto de la fórmula general I en que
 Z es



en que n es 2, R₁ es hidrógeno y cada uno de R_a y R_b es hi-
 25 drógeno, pueden prepararse como sigue. A n-butillito (50 ml.
 de una solución: 2,0 M, 0,1 M) se añade 21,5 g (0,1M) de 3-
 trimetilsililprop-2-inil-1-iminobencilo en 1 litro de tetra-
 hidrofurano a -78°C, después de lo cual se añade 15,7 gr. -
 (0,1M) de bromocloropropano y la solución se mantiene a -
 30 -30°C durante 2 horas. La mezcla de reacción es entonces -

1 tratada con agua y extraída con éter. El extracto de éter es
evaporado dejando un residuo, que es recibido en 100 ml. de
diethylformamida (DMF) conteniendo 18,5 gr. (0,1 M) de ftalí
5 mida de potasio y se calienta a 100°C durante 3 horas. El
DMF es separado a presión reducida (12 mm) y el residuo es
recibido en éter, lavado con agua, secado sobre sulfato de
magnesio y evaporado. El residuo oleoso en 300 ml. de etanol
es tratado con 10 gr. (0,2 m) de hidrato de hidrazina a re-
10 flujo durante la noche, después de lo cual se evapora el di-
solvente, dejando un residuo, que es tratado con una base
acuosa, extraído con un disolvente orgánico y evaporado, de-
jando un residuo, que es tratado con 200 ml. de 6 N HCl du-
15 rante alrededor de 10 a 48 horas. La solución acuosa es ex-
traída con cloruro de metileno, se hace alcalina y se vuelve
a extraer con cloruro de metileno. La solución orgánica es
concentrada y el residuo destilado, para procurar el produc-
20 ción 50°C/0,4 mm.

Los isómeros ópticos individuales de compuestos de la fórmu-
la I, en que cada uno de R_a y R_b es H, tienen resolverse pro-
tegiendo el distal de amina al acetileno como un derivado de
25 ftalimida, usando carbalocefalimidato, en que la mitad al-
coxi es, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior recto o rami-
ficado teniendo de 1 a 4 átomos de carbono en un éter o alco-
hol inferior usando una sal de ácido (+) ó (-) binaftilfos-

30

1 volisis, el grupo protector amino es separado por hidrólisis
ácida y los productos de cefalosporina son aislados por proce-
dimientos convencionales.

5 El siguiente Ejemplo 1 ilustra el uso de un compuesto de la
fórmula general I en que R_a y R_b son hidrógeno, como un inter-
mediario químico en la preparación de una cefalosporina de la
fórmula III.

EJEMPLO 1

10 ácido 7-[2-[4-(1-acetileno-4-aminobutilaminometil) fenil]-ace-
til amino]-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-
oct-2-ene-2-carboxílico.

15 Una mezcla de 1 gr. de ácido 3-acetiloximetil-7-[2-[4-(clo-
rometil) fenil] acetil amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]-
oct-2-ene-2-carboxílico y 1 gr. de 1-acetileno-1,4-butanodia-
mina, en que el distal de grupo amino a la función de aceti-
leno está protegido con terciario-butoxicarbonilo, en 50 ml.
de etanol, se agitó a 25°C durante 24 horas, después de lo -
20 cual el disolvente se separó dejando un residuo, que fue tra-
tado con un ácido suave y se cromatografió sobre gel de sili-
ce usando benceno-acetona como eluyente para dar ácido 7-[2
- [4-(1-acetileno-4-aminobutilaminometil) fenil]-acetil amino]
25 -3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-ene-
2-carboxílico.

EJEMPLO 2

30 Una composición ilustrativa, para cápsulas de gelatina dura,

1 es como sigue:

- (a) 1-acetileno-1,4-butanodiamina 20 mg.
- (b) Talco 5 mg.
- (c) Lactosa 90 mg.

5 La fórmula se prepara haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclándolos bien. El polvo entonces es relleno en capsulas de gelatina dura con un relleno neto de 115 mg. por capsula.

10 EJEMPLO 3

Una composición ilustrativa para tabletas es como sigue:

- (a) 1-acetileno-1,4-pentanodiamina 20 mg.
- (b) Almidón 43 mg.
- (c) Lactosa 45 mg.
- (d) Estearato de magnesio 2 mg.

15 La granulación obtenida al mezclar la lactosa con el compuesto (a) y parte del almidón y granulado con pasta de almidón, se seca, tamiza y se mezcla con el estearato de magnesio. La mezcla se comprime en tabletas pesando cada una 110 mg.

20 EJEMPLO 4

25 Una composición ilustrativa para una suspensión inyectable es la siguiente ampolla de 1 ml. para una inyección intramuscular.

Peso por ciento

- (a) 1-acetileno-3-metiltiopropilamina 1,0

30

1	(b) polivinilpirrolidona	0,5
	(c) Lecitina	0,25
	(d) Agua para inyección para completar	100,0

5 Los materiales (a)-(d) se mezclan, homogeneizan y llenan en ampollas 1 ml. que son cerradas y sometidas a autoclave durante 20 minutos a 121°C. Cada ampolla contiene 10 mg. - por ml. del nuevo compuesto (a).

10 Los siguientes ejemplos ilustran ulteriormente los compuestos según el invento.

EJEMPLO 5

1-acetileno-1,4-butanodiamina

15 A 10,8 gr. (0,05 M) de 3-trimetilsililprop-2-inil-1-iminobencilo en 500 ml. de tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadió n-butililitio (0,05 M). Después de 10 minutos, el carbanion rojo oscuro se trató con 11,3 gr. (0,05 M) de 3-bromopropil-1-iminobencilo en 20 ml. de tetrahidrofurano. Después de 3 horas a -78°C se añadió 50 ml. de agua y el tetrahidrofurano se evaporó dejando un residuo -
20 que fue tratado a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno con 100 ml. de 6 N ácido clorhídrico durante 48 horas. Después de enfriar la solución acuosa se lavó con metileno cloruro, se hizo alcalina con hidróxido sódico acuoso y se reextrajo con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno sobre se secó/sulfato de magnesio, filtró concentró y destiló para procurar 1-acetileno-1,4-butanodiamina, punto de ebulli-

1

5

10

15

20

25

30

ción 50°C/0,4 mm.

La sal de diciclamato de 1-acetileno-1,4-butanodiamina se prepara disolviendo la diamina en metanol, después añadiendo un equivalente de 2 moles de ácido ciclámico. La solución se concentra, después de lo cual se añade éter y el precipitado resultante, sal de diciclamato de 1-acetileno-1,4-butanodiamina, se recoge. El dihidrocloruro se prepara tratando la diamina con ácido clorhídrico acuoso seguido de evaporación y recristalización desde metanol. Punto de fusión 173°C.

EJEMPLO 6

3-bromopropil-1-iminobencilo

El derivado de 3-bromopropil-1-iminobencilo, empleado en el Ejemplo 5, se obtiene de 43,6 gr. (0,2 M) de 3-hidrobromuro de 3-bromopropilamina en 300 ml. de cloruro de metileno, a lo que se añade 21,2 gr. (0,2 M) de benzaldehído y 20,2 gr. (0,2 M) de trietilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual el disolvente es separado con un rotorvap y el residuo es tratado con éter. La solución de éter es filtrada y el filtrado secado sobre sulfato de magnesio, filtrado, concentrado y destilado para procurar 3-bromopropil-1-iminobencilo, punto de ebullición 110°C/0,5 mm.

EJEMPLO 7

1-acetileno-3-benciltiopropilamina

Una solución de 21,5 gr. (0,1 M) de 3-trimetilsililprop-2-inil-1-iminobencilo en 400 ml. de tetrahydrofurano a -78°C,

1 se trató con n-butillitio (50 ml. de una solución de 2,0 M,
0,1 M) después de lo cual se añadió 18,6 gr. (0,1 M) de S--
bencil-2-cloroetandiol en 20 ml. de tetrahidrofurano y la -
5 solución se mantuvo a -30°C durante 15 horas. La mezcla se
trató con salmuera, se extrajo con éter y el extracto de -
éter se evaporó, dejando un residuo que fue tratado con 400
10 ml. de una solución 2 M de ácido clorhídrico acuoso y se de
jó refluir durante 12 horas. La solución acuosa se lavó con
cloruro de metileno, se hizo alcalina usando carbonato potá
sico y se extrajo. La solución orgánica se secó sobre sul-
fato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró. El
15 residuo resultante se destiló a alto vacío para dar 1-aceti
leno-3-benciltiopropilamina, que se purificó como hidroclo-
ruro.

EJEMPLO 8

1-acetileno-3-metiltiopropilamina

20 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 7, se sustituye una
cantidad apropiada de S-metil-2-cloroetandiol por S-bencil-
2-cloroetandiol, se obtiene 1-acetileno-3-metiltio-propila-
mina.

EJEMPLO 9

25 5'-desoxi-5'- S-(3-acetileno-3-aminopropilo)-S-(metil)-tio
adenosina.

A 10 mM de amida de sodio en 200 ml. de amoniaco se añadió
10 mM de 1-acetileno-3-benciltiopropilamina, preparada en

1 el Ejemplo 7, Después de 1 hora se añadió metal de sodio en
pequeñas piezas hasta que persistió el color azul, durante
5 minutos, después se añadió 10 mM de 2'-3'-isopropilideno
5 -5'-p^ttolueno-sulfonil adenosina. Después de 2 horas, se de
jó evaporar el amoniaco y el residuo restante se trató con
ácido sulfúrico 1 N durante 48 horas a 25°C, después de lo
cual se ajustó el pH a 6 y la solución se aplicó a una resi
na de intercambio de iones, KV-2NH⁺₄ y después a una colum
na de celulosa DEAE (OH⁻). El eluato acuoso se evaporó y el
10 residuo se recristalizó desde agua/etanol para dar 5'-deso
xi-5'-(3-acetileno-3-aminopropiltio) adenosina. El derivado
de adenosina se disolvió en una mezcla de 4 ml. de ácido -
acético y 4 ml. de ácido fórmico, después de lo cual se añ
15 dió 1 ml. de metil yoduro. La mezcla se mantuvo bajo atmós
fera de nitrógeno durante 6 días a 25°C y los disolventos --
se separaron a presión reducida a 25°C. El residuo resultan
te se disolvió en 8 ml. de HCl 0,1 M y una solución satura
da de sal de Reinecke se añadió. El precipitado resultante
20 es recogido y tratado con 1,5 gr. de sulfato de plata en -
acetona a 25°C durante 36 horas. El residuo insoluble es sepa
rado por filtración y lavado con metanol. Los filtros con
25 binados se concentraron a presión reducida para producir -
5'-desoxi-5'- S-(3-acetileno-3-aminopropil)-S-(metil) tio -
adenosina.
30

EJEMPLO 10

N-(1-acetileno-4-guanidinobutil) acetamida.

A una solución de 1,54 gr. (10 mM) de N-(1-acetileno-4-amino-
butilo) acetamida en 10 ml. de metanol y 10 ml. de agua se
añadió 3,7 gr. (20 mM) de etilisotiocuronio hidrobromuro. El
pH de la solución se mantuvo a 10 por la adición de solución
de hidróxido sódico 2 M durante 48 horas a 25°C, después de
lo cual se evaporó el metanol y la solución acuosa se extra-
jo bien con diclorometano. La fase orgánica se secó y evapo-
ró para producir N-(1-acetileno-4-guanidinobutil) acetamida.
Cuando en el arriba citado procedimiento se sustituye una
cantidad apropiada de bencil N-(1-acetileno-4-aminobutilo)-
carbamato por N-(1-acetileno-4-aminobutil) acetamida, se ob-
tiene (bencil N-(1-acetileno-4-guanidinobutil) carbamato que
es tratado con HBr en dioxano (20 ml. de una solución al 40%
(w/w) durante 30 minutos a 28°C, después de lo cual se ase-
de ster y se recoge la 1-acetileno-4-guanidinobutilamina
precipitada.

EJEMPLO 11

N-(4-acetileno-4-aminobutil)-2-aminopropionamida.

Una solución de 492 mg. (2 mM) de N-(1-acetileno-4-aminobu-
til)bencil carbamato en 4 ml. de diclorometano se trató con
446 mg. (2 mM) de N-carbobenzoxialanina y 412 mg. (2 mM) de
N,N'-diciclohexilcarbodiimida durante alrededor de 15 horas
a 25°C, después de lo cual se enfrió la solución a 0°C y se

1 separó por filtrado la dicitclohexilurea precipitada. El fil--
trado se diluyó con 20 ml. de diclorometano y se lavó con áci
do clorhídrico 1 N, agua y bicarbonato sódico acuoso, después
5 se secó y concentró. El residuo resultante se trató con 6 ml
y una solución al 40% (w/w) de bromuro de hidrógeno en dioxano a 25°C durante 30 minutos, después se diluyó con éter, des
pués se recogió el dihidrobromuro de N-(4-acetileno-4-aminobu
til)-2-aminopropionamida precipitada.

10 EJEMPLO 12

Hidrobromuro de N-(4-acetileno-4-aminobutil) acetamida.
Una solución de 492 mg. (2 mM) de N-(1-acetileno-4-aminobu- -
til)-bencil carbamato en 10 ml. de cloroformo se trató con -
202 mg. (2 mM) de trietilamina, seguido de 160 mg. (2,1 mM) -
15 de cloruro de acetilo. Después de 1 hora a 25°C la solución -
se lavó con agua. ácido clorhídrico diluido y carbonato sódico
acuoso, después se secó y concentró. El residuo resultante
se trató con 6 ml. de una solución al 40% (w/w) de bromuro de
20 hidrogeno en dioxano durante 30 minutos a 25°C, Después se --
añadió éter sobre ello y se recogió el hidrobromuro precipita
do de N-(4-acetileno-4-aminobutil)-acetamida.

Cuando es el procedimiento arriba indicado se sustituye una -
25 cantidad apropiada de etil cloroformato por cloruro de aceti-
lo se obtiene N-(4-acetileno-4-aminobutil)-etil carbamato.

EJEMPLO 13

N-(1-acetileno-4-aminobutil) acetamida.
30 Una solución de 242 mg. (1 mM) de N-(4-acetileno-4-aminobutil

1 ftalimida en 10 ml. de cloroformo se trató con 1 ml. de tri-
etilamina, seguido de 78 mg. (1 mM) de cloruro de acetilo en
5 ml. de cloroformo. Después de 1 hora a 25°C la solución se
lavó con agua, secó y concentró. El residuo resultante se di-
5 solvió en 10 ml. de etanol y se trató con 60 mg. (1,1 mM) de
hidrato de hidracina a reflujo durante 2 horas, después de -
lo cual se evaporó el disolvente. El residuo se trató con so-
lución de hidróxido sódico 1 N, hasta que se disolvió el sò-
lido, después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica
10 se secó y concentró para dar N-(1-acetileno-4-aminobutil) ace-
tamida.

N-(4-acetileno-4-aminobutil) ftalimida, usada en el procedi-
miento arriba indicado, se preparó como sigue. Una solución
15 de 13,5 gr. (61,6 mM) de carbetoxyftalimida en 70 ml. de te-
trahidrofurano se añadió a gotas a una solución de 6,91 gr.
(61,6 mM) de 1-acetileno-1,4-butanodiamina en 30 ml. de te-
trahidrofurano en un baño de hielo. Después de completar la
20 adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C, después
se diluyó con éter y la solución se extrajo con ácido clor-
hídrico 1 N (3 x 100 ml.) La fase acuosa se lavó varias ve-
ces con éter, después se concentró a sequedad dejando un re-
25 siduo, que se recristalizó desde etanol para dar N-(4-aceti-
leno-4-aminobutil) ftalimida HCl, que se convirtió en la ba-
se libre por procedimientos conocidos.

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 13 se usa una canti-
30 dad apropiada de etil cloroformato en lugar de cloruro de -

1 acetilo, se obtiene N-(1-acetileno-4-aminobutil)-etil carba-
mato.

5 Cuando en el procedimiento del Ejemplo 13 se sustituye una -
cantidad apropiada de bencil cloroformato por cloruro de ace-
tilo, se obtiene N-(1-acetileno-4-aminobutil)-bencil carbama-
to.

EJEMPLO 14

N-(1-acetileno-4-aminobutil)-2-aminopropionamida

10 Una solución de 450 mg. (2 mM) de N-carbobenzoxialanina en
10 ml. de diclorometano se trató con 202 mg. (2 mM) de trie-
tilamina, seguido de 218 mg. (2 mM) de etil cloroformato. -
Después de 1 hora a 25°C la solución fue tratada con 484 mg. (2 mM) de N-(4-acetileno-4-aminobutil) ftalimida en 10 ml. de
15 cloroformo y se mantuvo a 25°C durante 1 hora, después de lo
cual la solución fue lavada con ácido clorhídrico 1 N, agua
y carbonato sódico acuoso, después se secó y concentró. El -
residuo se disolvió en 15 ml. de etanol y se trató con 100 -
20 mg (2 mM) de hidrato de hidrazina a reflujo durante 2 horas,
después de lo cual el disolvente fue evaporado. El residuo -
fue tratado con hidróxido sódico acuoso al 5% y se extrajo -
con dicloro metano. La fase orgánica se secó y concentró y -
25 el residuo resultante se trató con 5 ml. de una solución al
40% (w/w) de bromuro de hidrógeno en dioxano. Después de 30
minutos a 25°C la mezcla se trató con éter y se recogió el -
dihidrobromuro precipitado de N-(1-acetileno-4-aminobutil)-2
30 -aminopropionamida.

1 EJEMPLO 15

l-acetileno-1,4-butileno-bis-2-aminopropionamida

Una solución de 900 mg. (4 mM) de N-carbobenzoxialanina en -
10 mg. de diclorometano se trató con 405 mg. (4 mM) de trie-
5 tilamina, seguido de 435 mg. (4 mM) de etil cloroformato. Des-
pués de 1 hora a 25°C la solución se trató con 224 mg. (2 mM)
de l-acetileno-1,4-butanodiamina en 5 ml. de diclorometano. -
La solución se mantuvo a 25°C durante 1 hora, cuando se lavó
con agua, secó y concentró. El residuo resultante se trató -
10 con 6 ml. de una solución al 40% (w/w) de bromuro de hidróge-
no en dioxano durante 30 minutos a 25°C, después se diluyó -
con éter. El precipitado se recogió para producir dihidrobromuro de l-acetileno-1,4-butilenobis-2-aminopropionamida.

15 EJEMPLO 16

l-ACETileno-1,4-butileno-bis-acetamida.

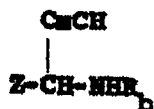
Una solución de 0,5 gr. (4,5 mM) de l-acetileno-1,4-butanodía-
mina en 50 ml. de éter, conteniendo 0,91 gr. (9,0 mM) de tris-
20 tilamina, se trató con 0,7 gr. (9,0 mM) de cloruro de acetilo.
Después de 1 hora, la solución de éter se lavó con salmuera,
secó y evaporó para procurar l-acetileno-1,4-butileno-bis-ace-
tamida.

25 Cuando en el procedimiento arriba indicado se sustituye una -
cantidad adecuada de etil cloroformato por cloruro de acetilo
se obtiene dietil l-acetileno-1,4-butileno-bis-carbamato.

La presente patente de invención recaerá sobre la siguientes
30 reivindicaciones.

- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para preparar derivados alfa-acetilenicos de aminas de la fórmula

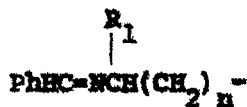


caracterizado porque comprende las etapas de

(a) cuando Z es β -metiltioetilo, β -bentiltioetilo o

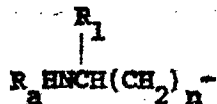


y cada uno de R_a y R_D es hidrógeno, tratar un derivado de propargilamina adecuadamente tratado, con una base fuerte, para formar un intermediario de carbanión de propargilamina protegido, que se hace reaccionar con un reactivo alquilizador de la fórmula R_3X , en que X es un átomo de halógeno y R_3 es β -metiltioetilo, β -bentiltioetilo o



en que n es el número entero 2 ó 3, R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y Ph es fenilo, y separar subsiguientemente los grupos protectores por hidrólisis, efectuándose dicha reacción de alquilación en disolventes apróticos a una temperatura de alrededor de -125°C a 25°C durante alrededor de 1/2 hora a 24 horas;

(b) cuando Z es β -guanidinopropilo, tratar una sal mineral de un compuesto alfa-acetilenico de amina, en que Z es



en que R_a y R_1 son hidrógeno y n es el número entero 2, con la condición de que cualquier amino grupo libre esté adecuadamente protegido con una apropiada sal de alquilotiocromo-
 5 nio en presencia de una base a un pH de alrededor de 10 y una temperatura de alrededor de 25°C durante alrededor de 6 a 60 horas, seguido de neutralización e hidrólisis ácida cuando sea apropiada para separar cualquier grupo protector;

(c) cuando Z es S -(5'-desoxiadenosin-5'-il)- S -metiltioetilo, tratar durante alrededor de 1 hora el correspondiente derivado, en que Z es β -benciltioetilo con amida de sodio o amida de litio en amoniaco líquido, seguido de la adición de metal de sodio, hasta que persista el color azul y haciendo reaccionar la sal de di-metal, así obtenida, con el derivado 5-p-toluenosulfonilo-, 5-bromo, ó 5-cloro de 2,3-isopropilideno-
 10 adenosina durante alrededor de 2 horas en amoniaco líquido, - seguido de hidrólisis ácida y tratamiento con metil yoduro en disolventes ácidos;

(d) cuando R_a ó R_b es alquilcarbonilo, en que la mitad de alquilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tratar el correspondiente derivado, en que R_a o R_b es hidrógeno o está adecuadamente protegido o R_b es otro que -
 25 hidrógeno, con un haluro ácido de la fórmula



halo, en que halo es un átomo de halógeno y R_7 es un grupo

1 alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbones, o un
apropiado anhídrido ácido, en agua, en presencia de una ba-
se a alrededor de 00 a 250C durante alrededor de 1/2 hora a
6 horas;

5 (e) cuando R_a o R_b es alcóxicarbonilo, en que la mitad de al
coxí es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
tratar el correspondiente derivado, en que R_a o R_b es hidró-
geno o está adecuadamente protegido o R_b es otro que hidróge-
no con un halo alquilformato de la fórmula $\text{Halo}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_g$, en que
10 halo es un átomo de halógeno y R_g es un grupo alquilo recto
o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono en agua, -
en presencia de una base a alrededor de 00 a 250C. durante 1/2
hora hasta 6 horas;

15 (f) cuando R_a o R_b es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{R}_2$

en que R₂ tiene el significado anteriormente definido, tra-
tar el correspondiente derivado, en que R_a o R_b es hidrógeno
20 o está adecuadamente protegido o R_b es otro que hidrógeno, -
con un ácido de la fórmula $\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{R}_2$

o uno de sus anhídridos, en que el grupo amino está adecuada-
mente protegido y R₂ tiene el significado arriba definido, -
25 en un disolvente adecuado y en presencia de un agente deshi-
dratante, cuando se emplee el ácido libre a alrededor de 00
a 350C durante alrededor de 1 a 12 horas, seguido de hidrolí-
30 sis de base;

1 (g) y cuando se desee una sal farmacéuticamente aceptable, -
hacer reaccionar el compuesto así obtenido con un adecuado -
ácido farmacéuticamente aceptable.

5 2.- Procedimiento para preparar derivados alfa-acetilénicos
de aminas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descrip
tiva la cual consta de cuarenta y tres hojas foliadas y escri
tas a máquina por una sola de sus caras.

10 MADRID 29 JUN. 1978

CARLOS ROEB
P. F.

Fé.: Alfonso Sánchez

15

20

25

30