



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)	475.660.	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	Acuerdo 1.12.78	

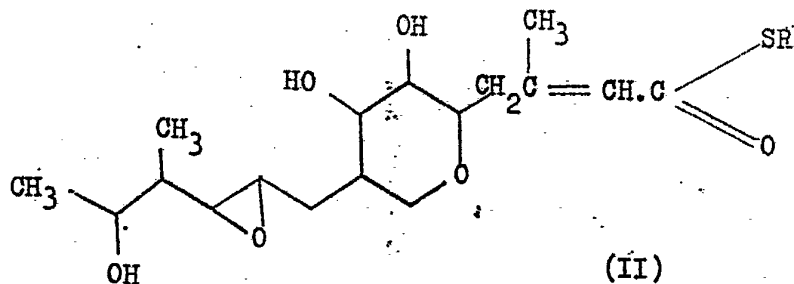
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

# PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
50443/77	3.12.77	Inglaterra.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIFERENCIARIA
	C07D; A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN TIOL ACIDO Y SUS SALES Y ESTERES.		
(71) SOLICITANTE (S)		
BEECHAM GROUP LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.		
(72) INVENTOR (ES)		
John Peter Clayton, Norman Harold Rogers y Steven Coulton, todos de nacionalidad británica, los cuales han cedido sus derechos a la firma solicitante.		
(73) TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

RESUMEN DE LA INVENCION

Un tiol-ácido y sus ésteres de fórmula (II):

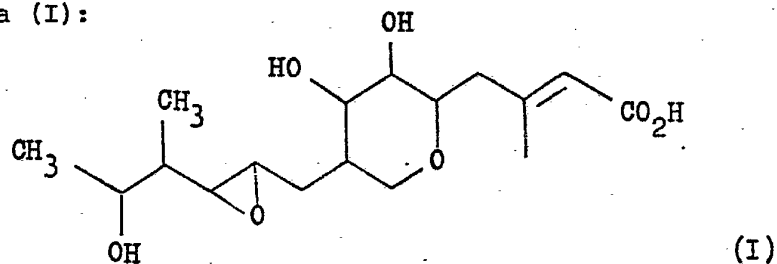


donde R es hidrógeno, un ion formador de sal o un radical formador de éster farmacéuticamente aceptable, presentan actividad antibacteriana y antimicoplásmica y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas y micoplásmicas del hombre y de los animales.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos antibacterianos y especialmente a un tiol-ácido y sus ésteres, que presentan actividad antibacteriana contra ciertos organismos Gram-positivos y Gram-negativos y también poseen actividad antimicoplásmica. Por lo tanto, los compuestos son útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas y micoplásmicas del hombre y de los animales.

En nuestras solicitudes de patentes británicas 24.712/76, 40.472/76 y 8647/77 se describe un ácido de fórmula (I):

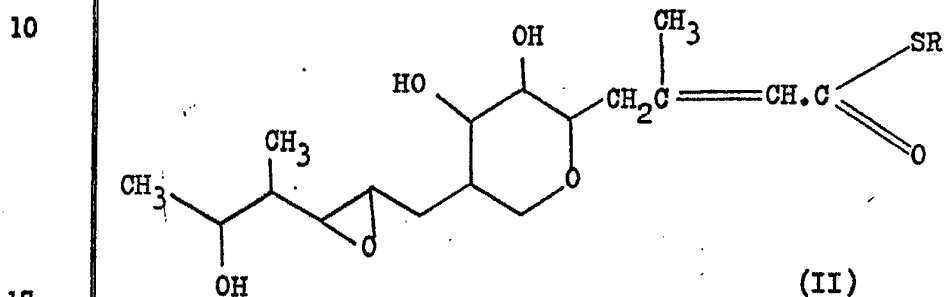


al que nos referiremos aquí como "ácido mónico A". Aunque

1 este compuesto no parece presentar actividad antibacteriana  
ni antimicoplásmica, sus ésteres presentan este tipo de  
actividad, como indican nuestras solicitudes de patentes bri-  
tánicas 23.536/77, 23.548/77 y 23.549/77.

5 Ahora se ha descubierto que ciertos tiol-ésteres del  
ácido mónico A también presentan actividad antibacteriana  
y actividad antimicoplásmica.

Por consiguiente, esta invención proporciona un com-  
puesto de fórmula (II):



donde R es hidrógeno, un ion formador de sal o un radical  
formador de éster farmacéuticamente aceptable.

20 El compuesto (II) de esta invención contiene un doble  
enlace tri-sustituído y, por lo tanto, puede aparecer en  
las formas geométricas E (natural) y Z (o iso). Se sobreentiende que ambos isómeros geométricos del compuesto de fórmula (II) están incluidos en esta invención, así como las mezclas de los dos isómeros.

25 Cuando el grupo R es un radical formador de sal, las sales pueden ser farmacéuticamente aceptables pero no es necesario que lo sean, ya que la utilidad del compuesto (II) cuando R es hidrógeno o un radical formador de sal es como intermediario. Las sales adecuadas del compuesto son las sales metálicas, v.g. sales de aluminio y de metales alcalinos, como sodio o potasio, sales de metales alcalino-térreos,

30

1 como calcio o magnesio y sales de amonio o amonio sustituido,  
por ejemplo las formadas con alquilaminas inferiores como  
trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores como 2-hidro-  
xietilamina, bis(2-hidroxietil)amina o tri(2-hidroxietil)ami-  
5 na, cicloalquilaminas como biciclohexilamina o con procaína,  
dibencilamina, N,N-dibenciletildiamina, 1-efenamina, N-etil  
piperidina, N-bencil- $\alpha$ -fenetilamina, deshidroabietilamina,  
N,N'-bis-deshidroabietiletildiamina o bases del tipo piri-  
dínico, como piridina, colidina o quinolina.

10 Los radicales formadores de éster adecuados para el  
grupo R son:

(a) alquilo  $C_{1-20}$ , alqueno  $C_{2-8}$  o alquínico  $C_{2-8}$ ,  
donde cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido  
con cicloalquilo  $C_{3-7}$ , halógeno, carboxi, alcoxi ( $C_{1-6}$ ) carbo-  
15 nilo, carbamóilo, mono- o di-alquil ( $C_{1-6}$ ) carbamóilo, arilo,  
heterociclilo, hidroxilo, alcanoiloxi  $C_{1-6}$ , amino, mono- y di-  
alquil ( $C_{1-6}$ ) amino o alcanoilamino  $C_{1-6}$ ;

(b) cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con  
alquilo  $C_{1-6}$ ;

20 (c) arilo;

(d) heterociclilo.

El término "arilo" incluye los grupos fenilo y naftilo  
opcionalmente sustituidos con hasta 5 átomos de halógeno o  
grupos alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo,  
amino, carboxi, alcoxi ( $C_{1-6}$ ) carbonilo o alcoxi ( $C_{1-6}$ ) carbo-  
25 nil-alquilo ( $C_{1-6}$ ).

El término "heterociclilo" incluye anillos individuales  
o fusionados que contienen hasta cuatro heteroátomos en el  
anillo seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre y  
opcionalmente sustituidos con hasta 3 átomos de halógeno o

POOR  
QUALITY

1 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil,  
amino, carboxi, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)carbonil-  
alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo u oxo.

5 Entre los grupos heterociclico adecuados se encuen-  
tran el piridilo, tienilo y furilo.

Un grupo alquilo sustituido adecuado para el grupo  
R es el de fórmula (III):



10 donde n es un número entero de 1 a 20 y R<sup>1</sup> es hidrógeno, un  
ion formador de sal farmacéuticamente aceptable o alquilo  
C<sub>1-6</sub>.

15 Así, el grupo R en el compuesto (II) puede ser,  
por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub>, en particular metilo, etilo, n-pro-  
pilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-bu-  
tilo; haloalquilo C<sub>1-6</sub> como trifluormetilo, 2-cloroetilo o  
2,2,2-tricloroetilo; grupos aminoalquilo como aminometilo o  
2-aminoetilo; hidroximetilo, 2-hidroxietilo; fenilo; fenilo  
sustituido; un grupo bencilo o un grupo de fórmula (III) don-  
de n es un número entero de 1 a 8.

20 Un subgrupo de compuestos de esta invención compren-  
de aquéllos donde R es hidrógeno, un metal alcalino, alquilo  
C<sub>1-20</sub> o alqueno C<sub>2-8</sub>, opcionalmente sustituido con fenilo  
o alcanoilamino C<sub>1-6</sub>; fenilo o un grupo de fórmula (III).

25 Los significados preferidos de R son alquilo C<sub>1-6</sub>  
y alqueno C<sub>2-6</sub>.

30 Otros ejemplos específicos del grupo R son: grupos  
alquilo C<sub>7-20</sub> como heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodeci-  
lo; ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexi-  
lo, carboximetilo, metoxicarbonilmetilo, 2-carboxietilo, 2-me-  
toxicarboniletilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonil-

1 n-butilo, 5-metoxicarbonil-n-pentilo, 6-metoxicarbonilhexilo,  
7-metoxicarbonil-n-heptilo, 10-metoxicarbonildecilo, carba-  
moilmetilo, furilmetilo, bencilo, 2,4,6-triclorofenilo, pen-  
taclorofenilo, o-, m- o p-metilfenilo, o-, m- o p-metoxicar-  
5 bonilfenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, prop-2-enilo, prop-2-inilo,  
2-dialquilaminoetilo o 3-metoxicarbonilprop-2-enilo.

Entre los compuestos específicos de esta invención se encuentran los siguientes ésteres del ácido mónico A:

feniltiol ( $R = -C_6H_5$ )  
10 etanotiol ( $R = -C_2H_5$ )  
benciltiol ( $R = -CH_2C_6H_5$ )  
n-butanotiol ( $R = n-C_4H_9$ )  
metanotiol ( $R = CH_3$ )  
1-metoxicarbonilmetanotiol. ( $R = -CH_2CO_2CH_3$ )  
15 2-acetamidoetanotiol ( $R = -CH_2CH_2NHCOCH_3$ )  
prop-2-entiol ( $R = -CH_2-CH=CH_2$ ).

Los compuestos de esta invención pueden prepararse ha-  
ciendo reaccionar ácido mónico A de fórmula (I), o un deriva-  
do reactivo del mismo, con un tiol de fórmula  $RSH$  o un deri-  
vado reactivo del mismo.  
20

La elección del derivado reactivo para el ácido mónico A dependerá de si se emplea el derivado reactivo del tiol  $RSH$  y también dependerá de la naturaleza del grupo R.

El derivado reactivo del ácido mónico A puede ser un  
25 anhídrido simétrico o mixto. Los anhídridos mixtos adecuados son los anhídridos alcoxifórmicos o anhídridos, por ejemplo, con ácidos alcanóicos como ácido trimetilacético, ácido tioacético o ácido difenilacético o con ácido benzoico, ácidos del fósforo (como ácidos fosfórico o fosforoso), ácido sulfú-  
rico o ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos (como el áci  
30

1 do p-toluensulfónico). Los anhídridos con ácidos alcanóicos,  
como ácido trimetilacético, son adecuados cuando R es un  
grupo arilo o heterocíclico (tipo (c) o (d)), tales como  
5 fenilo y el anhídrido del ácido mónico A puede hacerse reac-  
cionar directamente con el tiol RSH. No obstante, los anhí-  
dridos mixtos con ácidos alcanóicos, son menos adecuados cuan-  
do el grupo R es del tipo (a) o (b), especialmente alquilo  
o alquilo sustituido. En este caso pueden emplearse otros  
anhídridos mixtos, por ejemplo con los ácidos del fósforo.  
10 Una forma preferida de preparar los compuestos (a) cuando R  
es un grupo alquilo o alquilo sustituido consiste en hacer  
reaccionar el anhídrido mixto formado a partir de ácido mó-  
nico A y fosforoclorurato de dietilo con un tiolato,  $M^+S^-R$ ,  
donde  $M^+$  es un ion metálico como talio (I) o un metal alcali-  
15 no como sodio o potasio.

Otros derivados reactivos adecuados del ácido mónico  
A son los haluros, preferiblemente el cloruro o bromuro de  
ácido que puede hacerse reaccionar con una sal del tiol RSH.  
El haluro de ácido puede prepararse haciendo reaccionar el  
20 ácido mónico o una sal del mismo con un agente halogenante  
como pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro  
de oxalilo.

Los ésteres activos del ácido mónico A pueden emplear-  
se también como derivados reactivos. Son ejemplos los éste-  
res de N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxi-1H-benzo-triazol, 3-  
25 hidroxí-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina, pentaclorofe-  
nol y el éster enólico obtenido de la 4-dimetilamino-3-butin-  
2-ona.

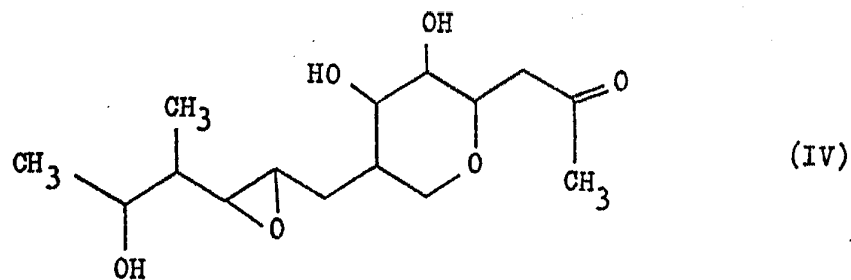
Otros derivados reactivos del ácido mónico A son el  
30 intermediario reactivo formado por la reacción in situ con

1 un agente condensante como una carbodiimida, opcionalmente  
junto con 4-dimetilaminopiridina, por ejemplo N,N'-dietil-,  
dipropil- o diisopropil-carbodiimida, N,N'-di-ciclohexilcar-  
bodiimida o N-etil-N'- $\gamma$ -dimetilaminopropilcarbodiimida; un  
5 compuesto carbonílico adecuado, por ejemplo N,N'-carbonildi-  
imidazol o N,N'-carbonilditriazol; una sal de isoxazolinio,  
por ejemplo 3-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolinio o per-  
clorato de N-ter-butil-5-metilisoxazolinio, o una N-alcoxi-  
carbonil-2-alcoxi-1,2-dihidroquinolina, tal como N-etoxicar-  
10 bonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina. Otros agentes condensan-  
tes son los ácidos de Lewis (por ejemplo  $\text{BBr}_3\text{-C}_6\text{H}_6$ ) o un agen-  
te condensante derivado de ácido fosfórico como el cianuro de  
dietilfosforilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente  
en un medio de reacción orgánico, por ejemplo diclorometano,  
15 dimetilformamida, acetonitrilo, alcohol, benceno, dioxano o  
tetrahidrofurano. Un agente condensante preferido es la dici-  
clohexilcarbodiimida en presencia de 4-dimetilaminopiridina.

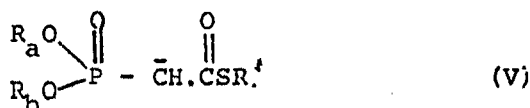
El compuesto de fórmula (II) donde R representa hidró-  
geno también puede ser preparado por el procedimiento ante-  
rior. Preferiblemente, cuando R es hidrógeno, se hace reaccio-  
20 nar el ácido mónico A con sulfuro de hidrógeno o bien se ha-  
ce reaccionar el anhídrido mixto del ácido con un tiolato,  
tal como el tiolato sódico, NaSH.

Los compuestos de esta invención también pueden ser  
25 preparados a partir de la cetona intermedia de fórmula (IV)  
por cualquier método conocido para convertir una cetona en  
un tioácido o éster  $\alpha, \beta$ -insaturado. Uno de estos procedi-  
mientos consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula  
(IV) donde los grupos hidroxilo pueden estar protegidos, con  
30 un compuesto de fórmula (V) o (VI):

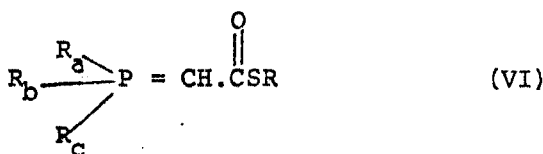
1



5



10



15

En las fórmulas (V) y (VI), los símbolos  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa alquilo inferior, arilo o aralquilo y R es el definido al tratar de la fórmula (II) anterior; y posteriormente separar cualquier grupo protector del hidroxilo.

20

La realización preferida de este procedimiento consiste en hacer reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V). En este caso, preferiblemente  $R_a$  y  $R_b$  son metilo o etilo. Cuando el compuesto (IV) se hace reaccionar con el compuesto (VI), entonces  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  son todos ellos preferiblemente fenilo.

25

La reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte como dimetilformamida, hexano, benceno, o tetrahidrofurano, por ejemplo, a una temperatura de unos 10° a unos 100°C y preferiblemente en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno. En estas condiciones, la reacción transcurre suavemente durante un periodo de algunos minutos a varias horas y el producto puede ser aislado por cualquiera de las técnicas habituales, por ejemplo evaporación del disolvente o precipitación con antidisolvente seguida de

30

1 filtración. En muchos casos, la reacción puede llevarse a  
cabo en un disolvente en el que sea insoluble el producto  
y en estos casos el sólido precipitado puede ser recogido  
por filtración. La purificación del producto puede hacerse  
5 por cualquiera de las técnicas habituales de cromatografía  
o recristalización.

Los compuestos de fórmula (II) donde R es un radical  
formador de éster también pueden prepararse por esterifica-  
ción del compuesto (II) donde R es hidrógeno o una sal u  
10 otro derivado reactivo del ácido. La esterificación puede  
realizarse por cualquier método convencional, por ejemplo  
por reacción del ácido libre:

- 15 (a) con el tiol o alcohol apropiado en presencia de un ca-  
talizador como un ácido fuerte, cloruro de hidrógeno se-  
co o ácido p-toluensulfónico; o
- (b) con el haluro o sulfato del alcohol apropiado, en pre-  
sencia de dimetilsulfóxido y carbonato cálcico o con el  
haluro en presencia de hexametilfosforamida; o
- 20 (c) por métodos de catálisis con transferencia de fases, con  
el haluro y/o sulfato del alcohol en solución acuosa y/u  
orgánica, en presencia de una sal amónica cuaternaria  
tal como bisulfato o haluro de tetrabutilamonio o haluro  
de benciltrimetilamonio o
- (d) con un diazoalcano.

25 Los compuestos antibióticos de acuerdo con la inven-  
ción pueden ser formulados para su administración en cualquier  
forma conveniente para uso en medicina humana o veterinaria,  
por analogía con otros antibióticos y, por lo tanto, la inven-  
ción incluye dentro de sus límites una composición farmacéuti-  
ca que comprende un compuesto de fórmula (II) junto con un  
30

1 vehículo o excipiente farmacéutico o veterinario.

5 Las composiciones pueden ser formuladas para la administración por cualquier vía y dependen de la enfermedad en tratamiento. Las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados líquidos, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

10 Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden presentarse en forma de dosis unitarias y pueden contener los excipientes convencionales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para tabletas, por ejemplo estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables como laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden recubrirse por métodos conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los preparados líquidos orales pueden adoptar la forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden contener los aditivos convencionales tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos  
25  
30 no acuosos (entre los que pueden encontrarse aceites comes-

1 tibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco  
fraccionado, ésteres oleosos como glicerina, propilenglicol  
o alcohol etílico; preservativos, por ejemplo p-hidroxiben-  
zoato de metilo o de propilo o ácido sórbico y, si se desea,  
5 agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Los supositorios contienen las bases convencionales  
para supositorios, v.g. manteca de cacao u otro glicérido.

10 Para administración parenteral, las dosis unitarias  
flúidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo  
estéril, prefiriéndose el agua. El compuesto, de acuerdo  
con el vehículo y la concentración utilizados, puede estar  
suspendido o disuelto en el vehículo. Al preparar las solu-  
ciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección  
15 y esterilizarse por filtración antes de introducirlo en un  
vial o ampolla adecuados y cerrar. Es ventajoso disolver en  
el vehículo coadyuvantes como anestésicos locales, preser-  
vativos y agentes reguladores del pH. Para aumentar la es-  
tabilidad, la composición puede ser congelada después de  
introducirla en el vial y el agua separada a vacío. El pol-  
20 vo liofilizado seco se cierra después herméticamente en el  
vial y se suministra un vial de agua para inyección para re-  
constituir el líquido antes de su empleo. Las suspensiones  
parenterales se preparan prácticamente de la misma manera  
a excepción de que el compuesto está suspendido en el vehícu-  
25 lo en lugar de estar disuelto y la esterilización no puede  
realizarse por filtración. El compuesto puede ser esteriliza-  
do por exposición al óxido de etileno antes de suspenderlo en  
el vehículo estéril. Es ventajoso incluir en la composición  
un agente tensoactivo o humectante para facilitar la distri-  
30 bución uniforme del compuesto.

1 Las composiciones pueden contener alrededor de 0,1  
a 99 % en peso y preferiblemente de 10 a 60 % en peso de  
material activo, de acuerdo con el método de administración.  
5 Cuando las composiciones son dosis unitarias, cada unidad  
contiene preferiblemente de 50 a 500 mg de ingrediente acti-  
vo. La dosis empleada en el tratamiento del hombre adulto  
oscila preferiblemente entre 100 y 3000 mg al día, por ejem-  
plo 1500 mg al día, de acuerdo con la vía y frecuencia de  
administración.

10 Los siguientes ejemplos ilustran esta invención.

EJEMPLO 1

Monato de tiofenilo A

15 Se disuelven 0,344 g (1 milimol) de ácido mónico en  
20 ml de tetrahidrofurano seco y la solución se enfría a  
-10°C. Se añaden 0,101 g (140 µl, 1 milimol) de trietilami-  
na y 0,137 g (130 µl, 1 milimol) de cloroformiato de isobuti-  
lo y la solución se agita a -10°C durante 15 minutos. Des-  
pués se agregan 0,110 g (103 µl, 1 milimol) de tiofenol y  
20 la solución se agita a 0°C durante 30 minutos y a la tempe-  
ratura ambiente durante 2 horas. Después se separa el disol-  
vente a presión reducida y el residuo se reparte en acetato  
de etilo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica  
se lava con salmuera saturada y se seca sobre sulfato magné-  
sico anhidro. Por separación del disolvente a presión redu-  
25 cida se obtiene un aceite incoloro que se purifica por cro-  
matografía en columna de gel de sílice (12 g, tipo 60). Elu-  
yendo con metanol al 5 % en cloroformo se obtiene el monato  
de tiofenilo puro (cromatografía de líquidos a alta presión  
y cromatografía en capa fina) en forma de aceite que, por  
30 trituración con éter dietílico seco da 0,200 g (46 %) de un

1

sólido blanco, p.f. 118-119°C.

Encontrado: C, 63,12; H, 7,39; S, 7,36.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>S requiere: C, 63,28; H, 7,39; S, 7,34 %.

{α}<sub>D</sub><sup>20</sup> = -41,7° (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

5

λ<sub>max</sub> (EtOH) 240 nm (ε<sub>m</sub> 19.400), 264 nm (ε<sub>m</sub> 10.400).

ν<sub>max</sub> (CHBr<sub>3</sub>): 3400, 1685 y 1620 cm<sup>-1</sup>.

δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) : 7,33 (5H, s, protones aromáticos), 6,10

(1H, s, CH=C), 2,15 (3H, s, C=C), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz,



10

CH<sub>3</sub>-14), 0,91 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>-17).

δ<sub>C</sub> (CD<sub>3</sub>OD): 188,8 (s), 158,0 (s), 135,7 (d), 130,1

(d), 129,8 (s), 124,3 (d), 116,8 (d), 76,2 (d), 71,6 (d),

69,9 (d), 66,4 (t), 61,3 (d), 56,9 (d), 43,7, 41,6 (d),

32,9 (t), 20,4 (q), 12,3 (q).

15

#### EJEMPLO 2.

#### Monato de tioetilo A

20

A una solución de 0,344 g (1 milimol) de ácido mónico y 0,101 g (140 μl, 1 milimol) de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano seco se agrega una solución de 0,173 g (1 milimol) de fosfoclorurato de dietilo en 5 ml de tetrahidrofurano seco, a la temperatura ambiente y en atmósfera de argón. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y el hidrocloreuro de trietilamina precipitado se separa por filtración. El sólido se lava con tetrahidrofurano y al filtrado combinado con las aguas de lavado se agregan 0,265 g (1 milimol) de etanotiolato de talio (I). La suspensión resultante se agita a la temperatura ambiente durante 3 días y después se filtra a través de un tapón de Celite. Se separa el disolvente a presión reducida y el residuo se reparte en acetato de etilo y solución de bicarbo-

25

30

1 nato sódico. La capa orgánica se lava con salmuera saturada  
y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por separación  
del disolvente a presión reducida se obtiene el éster tióli-  
co crudo en forma de aceite incoloro (0,380 g). Este aceite  
5 se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice  
(tipo 60, 10 g). Eluyendo con metanol al 5 % en cloroformo  
se obtiene el monato de tió etilo puro (por cromatografía de  
líquidos a alta presión y cromatografía en capa fina) como  
aceite incoloro. Por trituración con éster dietílico seco se  
10 obtienen 0,205 g (53 %) de un sólido blanco, p.f. 80-81°C.

Encontrado: C, 59,03; H, 8,24; S, 8,38

$C_{19}H_{32}SO_6$  requiere:

C, 58,74; H, 8,30; S, 8,25 %.

$[\alpha]_D^{20} - 8,3^\circ (c, 1,0, CHCl_3)$ .

15

$\lambda_{max}$  (EtOH) 237 nm ( $\epsilon_m$  9682), 268 nm ( $\epsilon_m$  8150).

$\nu_{max}$  (Nujol): 3425, 1680 y 1620  $cm^{-1}$ .

$\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) : 6,0 (1H, s,  $\underline{CH=C}$ ), 2,18 (3H, s,  $\begin{array}{c} C=C \\ | \\ CH_3 \end{array}$ ),

20

1,25 (6H, t,  $\underline{CH_3-14}$  y  $SCH_2\underline{CH_3}$ ), 0,92 (3H, d,  $\underline{J} = 7,0$  Hz,  $\underline{CH_3-17}$ ).

$\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) : 189,6, 153,6, 124,7, 74,9, 71,3, 70,3,  
68,9, 65,4, 61,3, 55,6, 42,8, 42,6, 39,5, 31,6, 23,2, 20,8,  
20,0, 14,8 y 12,7.

25

m/e 227 (5 %), 111 (50 %), 62 (100 %), No  $M^+$ .

### EJEMPLO 3

#### Monato de tiobencilo A

30

A una solución de 1,032 g (3 milimoles) de ácido mó-  
nico y 0,303 g (420  $\mu$ l, 3 milimoles) de trietilamina en  
30 ml de tetrahidrofurano seco se agrega una solución de  
0,518 g (3 milimoles) de fosforoclorurato de dietilo en 10ml

1 de tetrahidrofurano seco a la temperatura ambiente, en atmós-  
fera de argon. La solución se agita a la temperatura ambien-  
te durante 3 horas y el hidrocioruro de trietilamina preci-  
5 pitado se separa por filtración. Al filtrado se añaden  
0,981 g (3 milimoles) de benciltiolato de talio (I). La sus-  
pensión resultante se agita a la temperatura ambiente duran-  
te 16 horas y después se filtra a través de un tapón de Ce-  
lite. El disolvente se separa a presión reducida y el resi-  
duo se reparte en acetato de etilo y solución de bicarbonato  
10 sódico. La capa orgánica se lava con salmuera saturada y se  
seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por separación del di-  
solvente a presión reducida se obtiene el éster tiólico cru-  
do en forma de aceite incoloro (1,0 g). Este aceite se pu-  
rifica por cromatografía en columna de gel de sílice (tipo  
15 60, 25 g). Eluyendo con metanol al 5 % en cloroformo se  
obtienen 0,730 g (54 %) del monato de tiobencilo puro (por  
cromatografía de líquidos a alta presión y cromatografía  
en capa fina) en forma de aceite incoloro.

20  $\mu_{\max}$  (EtOH): 235 nm ( $\epsilon_m$  10.950), 270 nm ( $\epsilon_m$  8300).

$\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>): 3400, 1670 y 1620 cm<sup>-1</sup>.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) : 7,18 (5H, m, H aromático), 5,98 (1H, s,  
CH=C), 4,07 (2H, s, SCH<sub>2</sub>), 2,18 (3H, s, CH<sub>3</sub>-15), 1,17 (3H,  
d, J = 6,0 Hz, CH<sub>3</sub>-14), 0,88 (3H, d, J = 6,0 Hz, CH<sub>3</sub>-17).

25  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) : 188,1, 154,7, 137,7, 129, 0, 128,5, 128,2,  
126,7, 123,6, 74,6, 70,4, 69,9, 68,5, 65,1, 60,6, 55,2, 42,3,  
39,4, 32,7, 31,3, 20,2, 19,9, 12,1.

m/e 327,1808 (C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub> requiere: 327,1808; 0,2 %),  
281 (2 %), 263 (25 %), 246 (6 %), 235 (13 %), 132 (10 %),  
131 (20 %), 91 (100 %), no M<sup>+</sup>.

30  $[\alpha]_D^{20}$  -6,11° (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

EJEMPLO 4

Ester de n-butanotiol de ácido mónico A

A una solución de 1,032 g (3 milimoles) de ácido mónico y 0,30 g (420  $\mu$ l, 3 milimoles) de trietilamina en 30 ml de tetrahidrofurano seco se añade una solución de 0,518 g (3 milimoles) de fosforoclorurato de dietilo en 10 ml de tetrahidrofurano seco a la temperatura ambiente, en atmósfera de argon. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y el hidrocioruro de trietilamina precipitado se separa por filtración. Al filtrado se agregan 0,879 (3 milimoles) de n-butanotioiato de talio (I). La suspensión resultante se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtra a través de un tapón de Celite. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se reparte en acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con salmuera saturada y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por separación del disolvente a presión reducida se obtienen 1,10 g del éster tiólico crudo en forma de aceite incoloro. Este aceite se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tipo 60, 15 g). Por elución con metanol al 5 % en cloroformo se obtiene el éster de n-butanotiol del ácido mónico puro (por cromatografía de líquidos a alta presión y cromatografía en capa fina) como aceite incoloro (0,957 g, 77 %).

$\lambda_{\max}$  (EtOH): 238 nm ( $\epsilon_m$  10.600), 270 nm ( $\epsilon_m$  8770).

$\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>): 3420, 1670 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) : 6,0 (1H, s, CH=C), 2,17 (3H, s, C=C),  
|  
CH<sub>3</sub>

1,19 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz, CH<sub>3</sub>-14), 0,91 (6H, d + t, CH<sub>3</sub>-17)

1 y  $\text{CH}_3$  alquílico).

$\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 189,3, 153,5, 124,3, 74,7, 70,5, 70,0, 68,6, 65,0, 60,7, 55,3, 42,4, 39,3, 31,4, 28,2, 21,7, 20,3, 19,7, 13,3 y 12,2.

5 m/e 327,1806 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_6$  requiere 327,1808; 3 %), 300 (4 %), 227 (12 %), 111 (30 %), 101, (100 %), no  $\text{M}^+$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,15^\circ$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### EJEMPLO 5

##### Ester de metanotiol de ácido mónico A

10 A una solución de 2,064 g (6 milimoles) de ácido mónico y 0,840 ml (6 milimoles) de trietilamina en 50 ml de tetrahidrofurano seco se añaden 1,035 g (6 milimoles) de fosforoclorurato de dietilo a la temperatura ambiente; en atmósfera de argón. La mezcla se agita a la temperatura  
15 ambiente durante 3 horas y el hidrocloreuro de trietilamina precipitado se separa por filtración. El sólido se lava con tetrahidrofurano y al filtrado combinado con las aguas de lavado se añaden 1,506 g (6 milimoles) de metanotiolato de talio (I). La suspensión resultante se agita a la temperatura  
20 ambiente durante 16 horas y después se filtra a través de un tapón de Celite. Se separa el disolvente a presión reducida y el residuo se reparte en acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava con salmuera saturada y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.  
25 Por separación del disolvente a presión reducida se obtiene el éster tiólico crudo en forma de aceite incoloro. Este aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (tipo 60, 25 g). Por elución con metanol al 5 % en cloroformo se obtiene el éster metanotiólico puro del ácido  
30 mónico A en forma de aceite incoloro, que cristaliza con

1 éter (1,10 g, 49 %), p.f. 74-75°C (éter).

Encontrado: C, 58,0; H, 8,1; S, 8,8

$C_{18}H_{30}SO_6$  requiere:

C, 57,7; H, 8,1; S, 8,6 %

5  $[\alpha]_D^{20}$  -9,25° (c 1,0,  $CHCl_3$ ).

$\lambda_{max}$  (EtOH): 237 nm ( $\epsilon_m$  12.100), 268 nm ( $\epsilon_m$  10.300).

$\nu_{max}$  ( $CHBr_3$ ): 3440, 1660 y 1620  $cm^{-1}$ .

$\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) : 6,01 (1H, s,  $CH=C$ ), 2,28 (3H, s,  $-SCH_3$ ),

10 2,17 (3H, s,  $CH_3-15$ ), 1,20 (3H, d, J = 6,5 Hz,  $CH_3-14$ ), 0,91 (3H, d, J = 6,0 Hz,  $CH_3-17$ ).

$\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) : 190,0, 154,0, 124,4, 75,0, 70,9, 70,4, 68,9, 65,4, 61,1, 55,7, 42,7, 39,7, 31,6, 20,6, 20,1, 12,5, 11,5.

15 m/e 327,1812 ( $C_{17}H_{27}O_6$  requiere: 327,1808; 10 %), 227 (20 %), 169 (10 %), 141 (23 %), 111 (100 %), no  $M^+$ .

#### EJEMPLO 6

##### Ester de 1-metoxicarbonilmetanotiol de ácido mónico A

20 A una solución de 2,06 g (6 milimoles) de ácido mónico y 0,840 ml (6 milimoles) de trietilamina en 50 ml de tetrahidrofurano seco se añaden 1,035 g (6 milimoles) de fosforoclorurato de dietilo a la temperatura ambiente, en atmósfera de argón. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y el hidrocloreuro de trietilamina precipitado se separa por filtración. El sólido se lava con tetrahidrofurano y al filtrado combinado con las aguas de lavado se agregan 0,768 g (6 milimoles) de 1-metoxicarbonilmetanotiolato sódico. La suspensión resultante se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtra a través de un tapón de Celite. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se reparte en acetato de etilo y

25

30

1 solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lava  
con salmuera saturada y se seca sobre sulfato magnésico  
anhidro. Por separación del disolvente a presión reducida  
se obtiene el éster tiólico crudo en forma de aceite inco-  
5 lora. Este aceite se purifica por cromatografía en columna  
de gel de sílice (tipo 60, 25 g). Por elución con metanol  
al 5% en cloroformo se obtiene el éster de 1-metoxicarbonil  
metanotiol de ácido mónico A puro en forma de aceite incolo-  
ro (1,029 g, 40 %).

10  $[\alpha]_D^{20} - 5,71^\circ$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\lambda_{\text{max}}$  (EtOH): 242 nm ( $\epsilon_m$  10.400), 265 nm ( $\epsilon_m$  9750).

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ): 3400, 1735, 1678 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

15  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 6,02 (1H, s,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 3,68 (3H, s,  
 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2,18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -15), 1,19 (3H, s,  $J = 6,0$  Hz,  
 $\text{CH}_3$ -14), 0,92 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -17).

$\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 186,9, 170,0, 156,6, 123,4, 75,0, 70,8,  
70,4, 68,8, 65,6, 65,4, 61,0, 55,7, 52,7, 42,7, 39,8, 31,7,  
20,6, 20,4 y 12,5.

#### EJEMPLO 7

#### Ester de 2-acetamidoetanotiol de ácido mónico A

20 A una solución de 1,032 g (3 milimoles) de ácido mónico  
y 0,420 ml (3 milimoles) de trietilamina en 50 ml de  
tetrahydrofurano seco se añaden 0,518 g (3 milimoles) de  
fosforocloruro de dietilo a la temperatura ambiente, en  
25 atmósfera de argón. La mezcla se agita a la temperatura  
ambiente durante 3 horas y el hidrocloreuro de trietilamina  
precipitado se separa por filtración. El sólido se lava con  
tetrahydrofurano y al filtrado combinado con las aguas de  
lavado se agregan 0,423 g (3 milimoles) de la sal sódica de  
30 N-acetil- $\beta$ -mercaptoetilamina. La suspensión resultante se

1 agita a la temperatura ambiente durante 3 días y después  
se filtra a través de un tapón de Celite. Se separa el disol-  
vente a presión reducida y el residuo se reparte en acetato  
5 de etilo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica  
se lava con salmuera saturada y se seca sobre sulfato magné-  
sico anhidro. Por separación del disolvente a presión redu-  
cida se obtiene el éster tiólico crudo en forma de aceite  
amarillo pálido. Este aceite se purifica por cromatografía  
en columna de gel de sílice (tipo 60, 50 g). Eluyendo con  
10 metanol al 5 % en cloroformo se obtienen 0,310 g (23 %) del  
éster de 2-acetamidoetanotiol del ácido mónico A puro en  
forma de aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} -7,04^\circ \text{ (c 1,0, CHCl}_3\text{)}.$$

$$\nu_{\max}(\text{CHBr}_3): 3350, 1660 \text{ y } 1625 \text{ cm}^{-1}.$$

$$\lambda_{\max}(\text{EtOH}): 240 \text{ nm } (\epsilon_m 9630), 267 \text{ nm } (\epsilon_m 8390).$$

15  $\delta_H(\text{CDCl}_3): 6,67$  (1H, resonancia ancha, NH),  $6,02$   
(1H, s,  $\text{CH}=\text{C}$ ),  $2,17$  (3H, s,  $\text{CH}_3$ -15),  $1,94$  (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ),  
 $1,19$  (3H, d,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -14),  $0,92$  (3H, d,  $J = 6,5$  Hz,  
20  $\text{CH}_3$ -17).

$\delta_C(\text{CDCl}_3): 189,3, 171,0, 155,7, 124,2, 75,0, 71,1,$   
 $70,4, 68,9, 65,5, 61,1, 55,7, 42,8, 39,9, 31,7, 28,5, 23,1,$   
 $20,8, 20,3, \text{ y } 12,6.$

m/e 327,1799 (3 %;  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_6$  requiere: 327,1808).

#### EJEMPLO 8

##### Ester de prop-2-entiol del ácido mónico A

25 A una solución de 1,032 g (3 milimoles) de ácido mónico y 0,420 ml (3 milimoles) de trietilamina en 50 ml de tetrahydrofurano seco se agregan 0,518 g (3 milimoles) de fosforoclorurato de dietilo a la temperatura ambiente, en  
30 atmósfera de argon. La mezcla se agita a la temperatura

1 ambiente durante 3 horas y el hidrocioruro de trietilamina  
precipitado se separa por filtración. El sólido se lava con  
tetrahidrofurano y al filtrado combinado con las aguas de  
lavado se añaden 0,830 g (3 milimoles) de 2-propen-1-tiola-  
5 to de talio (I). La suspensión resultante se agita a la tem-  
peratura ambiente durante 16 horas, y después se filtra a  
través de un tapón de Celite. Se separa el disolvente a  
presión reducida y el residuo se reparte en acetato de eti-  
lo y solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se  
10 lava con salmuera saturada y se seca sobre sulfato magnési-  
co anhidro. Por separación del disolvente a presión reduci-  
da se obtiene el éster tiólico crudo en forma de aceite  
amarillo. Este aceite se purifica por cromatografía en co-  
lúmnia de gel de sílice (tipo 60, 50 g). Eluyendo con meta-  
15 nol al 5 % en cloroformo se obtienen 0,230 g (19 %) del  
éster de prop-2-entiol del ácido mónico A puro en forma  
de aceite incoloro.

$\lambda_{\max}$  (EtOH): 239 nm ( $\epsilon_m$  11.200), 269 nm ( $\epsilon_m$  9700).

$\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>): 3425, 1675 y 1620 cm<sup>-1</sup>.

20  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) : 6,00 (1H, s, CH=C), 5,5-5,95 (1H, m,  
CH=C), 5,18 (dd, J = 16 Hz y 1 Hz), 5,03 (dd, J = 9,5 Hz y  
aproximadamente 1 Hz, 2H entre 4,9 y 5,3, protones C=CH<sub>2</sub>),  
2,17 (3H, s, CH<sub>3</sub>-15), 1,19 (3H, d, J = 6,0 Hz, CH<sub>3</sub>-14),  
0,91 (3H, d, J = 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>-17).

25  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>): 188,6, 154,4, 133,5, 124,3, 117,6, 75,0,  
71,3, 70,3, 68,9, 65,5, 61,3, 55,6, 42,9, 39,6, 31,7, 20,8,  
20,2 y 12,7.

m/e 327,1798 (14 %; C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub> requiere: 327,1807), no M.

1

EJEMPLO 9

Ester de prop-2-entiol del ácido mónico A

5

A una solución agitada de 2,064 g (6 milimoles) de ácido mónico A en 100 ml de diclorometano anhidro se añaden 0,075 g (0,6 milimoles) de 4-dimetilaminopiridina y aproximadamente 2 ml (alrededor de 12 milimoles) de alilmercaptano. La solución se enfría a 0°C y se agregan 1,236 g (6 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después se filtra la solución y el filtrado se evapora a presión reducida. Después el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con solución de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por separación del disolvente se obtiene el éster tiólico crudo en forma de aceite amarillo. Este aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (tipo 60, 30 g). Eluyendo con metanol al 5 % en cloroformo se obtiene el éster de prop-2-entiol del ácido mónico A puro en forma de aceite incoloro (1,16 g, 49 %).

10

15

20

DATOS BIOLÓGICOS

(a) Bacterias humanas

25

La Tabla I muestra los valores de las CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) de los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 frente a varios organismos patógenos para el hombre obtenidos mediante dilución seriada en agar nutritivo que contiene 5 % de sangre de caballo "chocolateada".

**POOR  
QUALITY**  
30



1

TABLA I

<u>Organismo</u>	<u>Compuesto del Ejemplo n°</u>							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Pasteurella multocida 1633	100	1,0	5,0	2,5	0,2	-	2,5	0,5
Haemophilus influenzae Q1	25	0,2	0,5	0,2	0,05	2,5	0,2	<0,02
Haemophilus influenzae Wy 21	50	0,2	0,5	0,2	0,1	2,5	0,5	0,05
Neisseria catarrhalis 1502	2,5	0,2	-	-	-	0,05	-	<0,02
Neisseria flavescens 8263	-	-	0,5	0,2	-	-	0,5	-
Bacillus subtilis	-	0,2	0,5	0,2	-	2,5	5,0	0,05
Staph. aureus Oxford	25	0,2	0,5	0,2	0,1	2,5	10	0,05
Staph. aureus Russell	-	0,2	1,0	0,5	0,2	5,0	50	0,2
Strep. pyrogenes A 64/848	100	0,5	0,2	0,1	2,5	10	5,0	0,5
Strep. pyrogenes B 2788	100	1,0	2,5	1,0	0,5	5,0	5,0	0,5
Strep. pyrogenes C 2761	100	1,0	1,0	0,5	-	10	5,0	0,5
Strep. pneumoniae CN 33	2,5	2,5	0,2	0,2	-	2,5	2,5	0,2

5

10

15

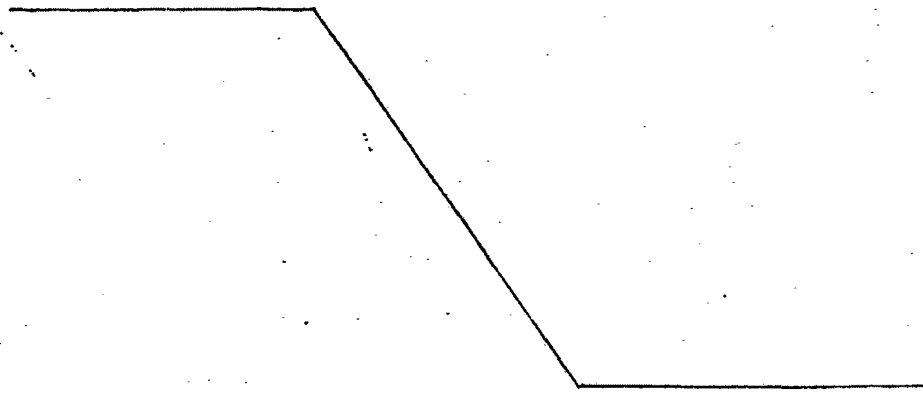
(b) Bacterias veterinarias

La Tabla II muestra los valores de las CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) de algunos de los compuestos de los ejemplos frente a diversos organismos importantes en las infecciones veterinarias.

20

25

30



1

TABLA II

<u>Organismo</u>	<u>Compuesto del Ejemplo n<sup>o</sup>:</u>					
	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Bord. brontiseptica B09	5	5	5	20	20	5
5 Past. multocida PA1	0,625	2,5	0,625	2,5	1,25	1,25
Past. haemolytica PA5	5	20	5,0	10	40	5
Staph. aureus B4	0,312	1,25	0,312	2,5	40	0,312
Staph. aureus 152	20	80	0,312	-	80	40
Strep. uberis SPUL	0,312	0,156	0,625	1,25	0,625	0,516
10 Strep. dysgalactiae SPD1	0,625	0,312	5,0	5	2,5	0,625
Strep. agalactiae SPA1	0,625	1,25	5,0	5	5	0,625

(c) Actividad anti-micoplásmica

La Tabla III muestra los valores de las CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) de los compuestos de los Ejemplos 1 a 8 contra algunos patógenos micoplásmicos importantes en medicina y veterinaria.

15

TABLA III

a) Determinada en caldo de Friis empleando el método del microtítulo

<u>Organismo</u>	<u>Compuesto del Ejemplo núm.</u>							
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
M. suipneumoniae Str. 11	-	-	-	-	0,156	-	0,625	0,156
M. suipneumoniae J2206/183b	15,6	<0,5	<0,5	<0,5	0,156	15,6	2,5	1,25
M. dispar H225	-	-	-	-	<0,02	-	0,625	0,039
M. dispar NCTC 10125	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,02	<0,5	0,312	<0,02
25 M. pneumoniae 427 a	>250	1,9	31,25	3,9	10	>250	5,0	10
M. pneumoniae ATCC 15492	-	-	-	-	5,0	-	2,5	5,0
M. fermentans MWK14	15,6	<0,5	3,9	<0,5	<0,02	15,6	<0,02	<0,02
M. pulmonis JB	15,6	<0,5	<0,5	<0,5	<0,02	15,6	<0,02	<0,02

25

b) Determinado por dilución seriada en agar de Friis

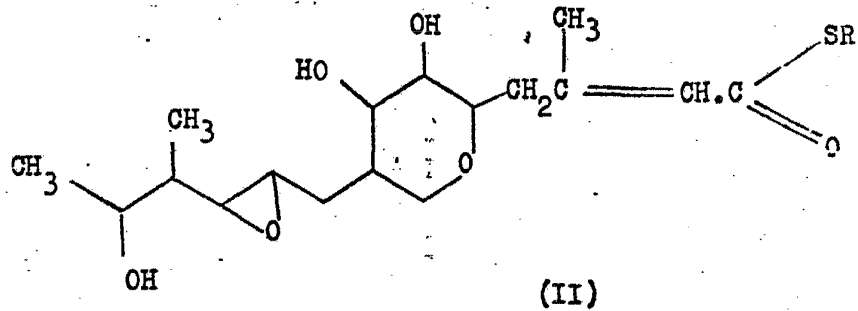
30 M. bovis ATCC 25025	15,6	<0,5	62,5	3,9	<0,02	15,6	0,039	0,078
M. bovis NCTC 10131	-	-	-	-	<0,02	-	0,039	0,039

30

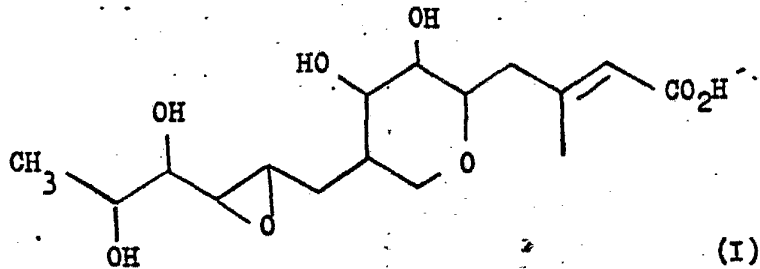
1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de un tiol  
ácido y sus sales o esteres de fórmula (II):



15 donde R es hidrógeno, un ion formador de sal a un radical  
formador de éster farmacéuticamente aceptable, cuyo proce-  
dimiento consiste en hacer reaccionar el ácido mónico A  
de fórmula (I):



25 o un derivado reactivo del mismo, con un tiol de fórmula  
RSH o un derivado reactivo del mismo, donde R es el defini-  
do anteriormente, opcionalmente, y cuando R es distinto de  
un radical formador de éster, someter a reacción de esteri-  
ficación el compuesto de fórmula (II) donde R es hidrógeno  
o una sal u otro derivado reactivo del ácido.

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde  
R es alquilo o alquilo sustituido, donde el derivado reacti-  
vo es el anhídrido mixto formado a partir de ácido mónico  
A y fosforoclorurato de dietilo y donde el derivado reactivo

1 del tiol es un tiolato de fórmula  $M^+S^-R$ , donde  $M^+$  representa un ion metálico.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el derivado reactivo del ácido mónico A es el interme  
5 diario reactivo formado in situ con una carbodiimida.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se realiza la esterificación.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 o 3 donde R es hidrógeno, un metal alcalino o un grupo alquilo  
10  $C_{1-20}$  <sup>o</sup> alquenilo  $C_{2-8}$  opcionalmente sustituido con fenilo o alcanoilamino  $C_{1-6}$  o un grupo fenilo o un grupo de fórmula (III):



15 donde n es un número entero de 1 a 20 y  $R^1$  es hidrógeno, un ion formador de sal farmacéuticamente aceptable o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

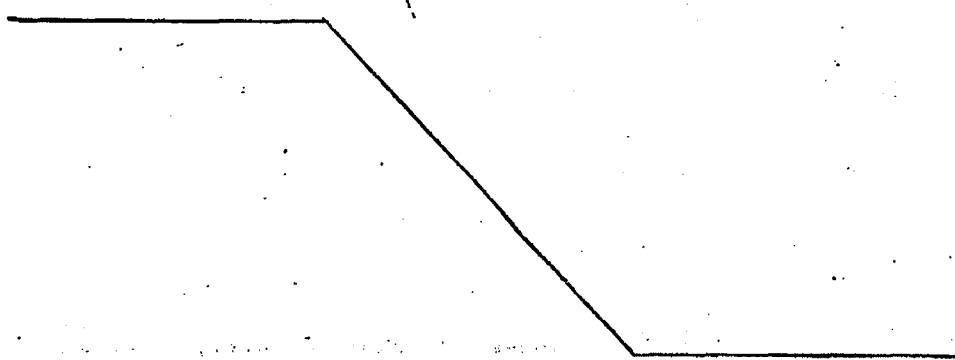
6. Un procedimiento según la Reivindicación donde R es alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$ .

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN TIOL ACIDO Y SUS SALES Y ESTERES.

25

30

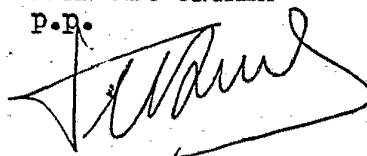


1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de veintiocho pági-  
nas mecanografiadas.

5            Madrid, 1 Diciembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.D.



10

15

20

25

30