

195770

PATENTE DE INVENCION

Case 220.- "CHLORAMPHENICOL".



195770

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos
"químicos".

=====

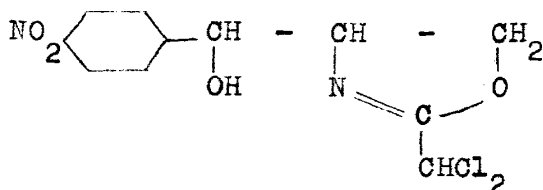
SOLICITANTES: MAY & BAKER LIMITED, residentes en
Dagenham, Essex, Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a productos químicos nuevos y a procedimientos para su preparación. Se relaciona especialmente con la obtención de oxazolininas nuevas, útiles como agentes terapéuticos o como intermediarios en la preparación de los mismos.

Las nuevas oxazolininas a que este invento se refiere son las formas estructurales e isómeras ópticas del compuesto de la fórmula

10.



—
I

1 95770

- 2 -



- La denominación "estructural" se refiere a la relación espacial de los grupos polares respectivamente enlazados a los dos átomos de carbono asimétricos. Por analogía con la nomenclatura adoptada por Rebstock y otros (J.A.C.S. Vol. 71 pags. 2458 a 2473) en relación con el amino-diol diastereo-isómero, 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenil-propano-1:3-diol (conocido también con el nombre corriente de "Cloramfenicol") las formas estructurales isómeras se denominan a continuación "eritro" y "threo" respectivamente. Tanto las formas eritro como las threo, pueden existir como racematos de isómeros ópticamente activos que dan un total de seis formas distintas. La fórmula estructural anterior de tipo convencional incluye, por tanto, la mezcla completa de todas las seis formas, los racematos de las series eritro y threo, y los cuatro isómeros distintos L-eritro, D-eritro, L-threo y D-threo.
15. 71 pags. 2458 a 2473) en relación con el amino-diol diastereo-isómero, 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenil-propano-1:3-diol (conocido también con el nombre corriente de "Cloramfenicol") las formas estructurales isómeras se denominan a continuación "eritro" y "threo" respectivamente. Tanto las formas eritro como las threo, pueden existir como racematos de isómeros ópticamente activos que dan un total de seis formas distintas. La fórmula estructural anterior de tipo convencional incluye, por tanto, la mezcla completa de todas las seis formas, los racematos de las series eritro y threo, y los cuatro isómeros distintos L-eritro, D-eritro, L-threo y D-threo.
20. como las threo, pueden existir como racematos de isómeros ópticamente activos que dan un total de seis formas distintas. La fórmula estructural anterior de tipo convencional incluye, por tanto, la mezcla completa de todas las seis formas, los racematos de las series eritro y threo, y los cuatro isómeros distintos L-eritro, D-eritro, L-threo y D-threo.
25. tintos L-eritro, D-eritro, L-threo y D-threo.

- Debe tenerse presente que la representación configuracional de los isómeros tales como D y L no guarda relación alguna con el verdadero signo de la rotación, sino que se refiere a la configuración o enlace con respecto al átomo de carbono alfa. El isómero D-threo de la oxazolina tiene, con respecto al átomo de carbono alfa, la misma configuración o concatenación que el isómero terapéuticamente activo del cloramfenicol que se ha designado con la denominación D(-)-threo 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol.
30. de carbono alfa. El isómero D-threo de la oxazolina tiene, con respecto al átomo de carbono alfa, la misma configuración o concatenación que el isómero terapéuticamente activo del cloramfenicol que se ha designado con la denominación D(-)-threo 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol.

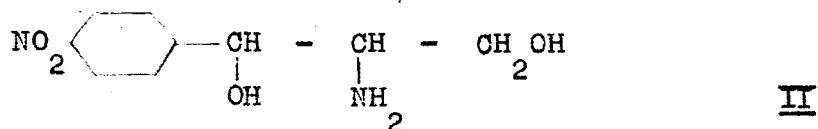
- Las oxazolinas D L- y D-threo son de algún interés terapéutico directo, por poseer una actividad análoga a la de las formas DL- y D-threo del 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol y, por tanto, son útiles en las mismas aplicaciones terapéuticas. La importancia principal de los compuestos a que este invento se refiere, especialmente las
35. Las oxazolinas D L- y D-threo son de algún interés terapéutico directo, por poseer una actividad análoga a la de las formas DL- y D-threo del 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol y, por tanto, son útiles en las mismas aplicaciones terapéuticas. La importancia principal de los compuestos a que este invento se refiere, especialmente las
40. compuestos a que este invento se refiere, especialmente las



formas DL- y D-threo, y DL- y L-eritro, consiste en su utilidad como intermediarios para la preparación de cloramfenicol y de la mezcla DL- de la que éste es el componente D- (ver otra solicitud de patente que presentan los

45. solicitantes con esta misma fecha). Las formas eritro, pueden tambien convertirse en las formas threo correspondientes por un procedimiento de epimerización que implica la formación de un intermedio en la forma de cloramfenicol o de su eritro-epímero.

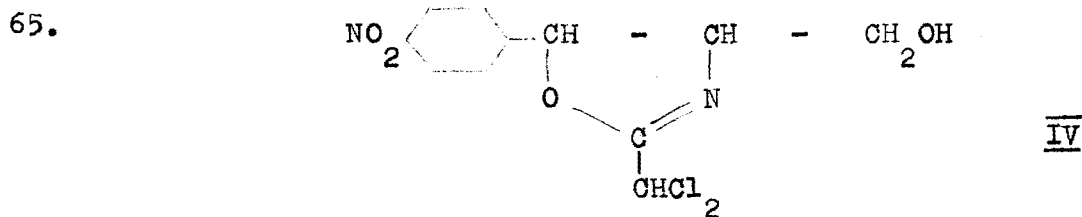
50. De acuerdo con este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar un amino-diol de la fórmula



55. con un imino-éter del tipo:



60. (en el que R representa el residuo de un alcohol R.OH) que puede emplearse en forma de una sal ácida de adición. La mezcla de reacción resultante contiene no solo oxazolina de la fórmula I, sino tambien el compuesto correspondiente de la fórmula:



pero la separación puede realizarse fácilmente, por

70. ejemplo por cristalización fraccionada o por cromatografía.

195770

- 4 -



75. El amino-diol de la fórmula II contiene, desde luego, dos átomos de carbono asimétricos y puede existir en las formas eritro y threo, cada una de las cuales puede presentarse como racemato o como isómeros D o L. En el procedimiento de conversión del amino-diol en oxazolina, que acaba de describirse, no existe inversión apreciable de la forma eritro en la forma threo, o al contrario. Sin embargo, hay una diferencia apreciable entre las dos series eritro y threo, en cuanto a las proporciones relativas de isómeros del tipo I y del tipo IV que se producen. En las series threo, la proporción es prácticamente de 2:3, mientras que en las series eritro el producto es prácticamente un compuesto eritro, por completo, del tipo I con un porcentaje pequeño de compuesto eritro del tipo IV.
80. Si se precisa isómero D-threo puro de la fórmula I, se prefiere emplear como material de partida amino-diol D-threo puro de la fórmula II, ya que las oxazolininas de este invento son algo inestables y, por tanto, difíciles de separar por métodos convencionales.
85. Este invento se aclara por los ejemplos siguientes:
90. EJEMPLO I.
Se disolvieron en 10 c.c. de piridina seca y caliente, 1,65 g. de D(-)-threo 2-amino-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol preparado por el método descrito por Rebstock y otros (J.A.C.S. Vol 71 pags. 2458 a 2473) y se trataron con cloruro del éter dicloracetaminoetílico (1,8 g.). La mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante algunas horas, y luego se separó por filtración el cloruro de piridina. La evaporación del
95. 100.



- disolvente y la cristalización del residuo en metanol dió una oxazolina bruta. La recrystalización de ésta en metanol proporcionó el compuesto puro, D-threo 2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina; punto de fusión 143-144° C. y $[\alpha]_D^{20} = -176,85$; (C = 1% en acetato de etilo). Se encontró: C, 43,8; H, 3,04; N, 9,09; Cl, 22,8.
105. $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2 %.

EJEMPLO II.

- En 40 c.c. de piridina seca y caliente se disolvieron 6,7 g. de DL-threo 2-amino-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol preparado por el método descrito por Rebstock y otros (J.A.C.S. Vol 71 págs 2458 a 2473) y se trataron con 6,7 g. de cloruro del éter dicloracetimino etílico: La mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante algunas horas y el cloruro de piridina se separó luego por filtración. La evaporación del disolvente y la cristalización del residuo en metanol proporcionó la oxazolina DL-threo 2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina; punto de fusión 163-164° C. Encontrado: C, 43,2; H, 3,3; N, 9,3; Cl, 23,0; $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2%.
110. $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2 %.
115. $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2 %.
120. $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2 %.

EJEMPLO III.

- En 30 c.c. de piridina anhidra se disolvieron 3,75 g. de cloruro de L-eritro-2-amino-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, de punto de fusión 190-200° C. (cap.) y con $[\alpha]_D^{28} = +17,8$ (C = 6% en agua). Se añadieron a la solución a temperatura ordinaria, 3,47 g. de cloruro del éter dicloracetimino etílico. La mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura corriente. Las sales que cristalizaron, se separaron por filtración, y el filtrado obtenido se evaporó
125. $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2 %.
130. $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2 %.



- a sequedad a la presión de 3 milímetros de mercurio (temperatura máxima del baño de calefacción, 30° C.). El residuo se trató con 37 c.c. de agua y el producto de cristalizó se lavó con agua y se secó en vacío, en presencia de ácido
135. sulfurico. Asi, se obtuvieron 3,29 g. de L-eritro 2-dicloro-metil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina, punto de fusión (cap.)= 132-136° C., que después de recristalización en 14 c.c. de etanol hirviente, tenia las siguientes características: punto de fusión (cap.)=143° C. $[\alpha]_D^{25} = -37,0^\circ$ (C = 4% en acetona).
- 140.

EJEMPLO 4.

- En 15 c.c. de piridina se disolvieron 1,93 g. de cloruro de eritro 2-amino-1-para-nitrofenil-propano 1:3-diol, racémico de punto de fusión 206-208° C. A esta solución se
145. le añadieron 1,8 g. de cloruro del éter dicloroacetimino-etílico de punto de fusión 80° C. La solución se dejó reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente, precipitándose el cloruro de piridina. La mezcla se vertió luego en 100 c.c. de agua. Cristalizó rápidamente un producto que se separó
150. por filtración y se lavó con agua secándose a continuación a 100° C. Este producto era eritro 2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina racémica, punto de fusión 167 a 168° C. Rendimiento 1,5 gramos.

N O T A

155. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el
160. invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra con

195770

- 8 -



5^o.= Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos químicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 DIC. 1956

MAY AND BAKER LIMITED.

Per Poder de J. GOMEZ ACEBO

