

1 95771

PATENTE DE INVENCION
=====

Case 221. "CHLORAMPHENICOL".
=====

195771
13 DIC



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 perfeccionamientos en,
o relativos a, la obtención de compuestos químicos, y, en
especial, se relaciona con la consecución de una síntesis
nueva y comercialmente útil del 2-dicloracetamido-1-para-
5. nitrofenil-propano 1:3-diol.

Un isómero ópticamente activo de este acilamido-
diol, que es dextrogirotorio en solución etanólica,
es idéntico al llamado producto natural obtenido por cre-
cimiento fermentativo del Streptomyces Venezuelae, conocido
10. con la denominación genérica de "Cloramfenicol"; tiene una

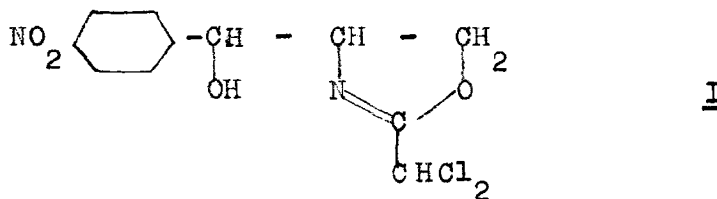
1 95771

- 2 -



actividad antibiótica acusada, y es un agente terapéutico importante.

De acuerdo con una característica de este invento, el 2-dicloracetamido-1-para-nitrofenil-propano 1:3-diol, se obtiene tratando con ácido diluido, preferiblemente ácido clorhídrico diluido, una oxazolina de la fórmula:



y neutralizando a continuación la mezcla de reacción con una base tal como amoniaco acuoso.

Esta oxazolina, así como el acilamido-diol en el que, de acuerdo con este invento, se convierte por hidrólisis cuidadosa, contienen dos átomos de carbono asimétricos y pueden existir en las formas isómeras, tanto estructurales como ópticas. Por analogía con la nomenclatura adoptada por Rebstock y otros (J.A.C.S. Vol. 71 págs. 2458 a 2473) en relación con el cloramfenicol y sus isómeros, las formas isómeras estructurales se denominan a continuación "eritro" y "threo", respectivamente. Tanto las formas eritro como las threo, pueden existir como racematos de isómeros ópticamente activos, de lo cual se deduce que, hablando estrictamente ambos compuestos pueden existir en seis formas distintas y que, por tanto, una fórmula estructural dada del tipo convencional, como aquí se emplea, incluye 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. Debe tenerse presente que la representación configuracional de los isómeros tales como D y L no guarda relación

25.

30.

35.

40.

195771

- 3 -



13 DIC 5

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 fórmula I 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-nitrofenil-propano 1:3-diol.

45. El procedimiento a que este invento se refiere se aplica con preferencia calentando la oxazolina con ácido mineral diluido (el ácido clorhídrico diluido ha dado resultados muy satisfactorios) hasta disolución completa, enfriando la mezcla de reacción y neutralizándola con amoniaco.

50. Aunque como se indica el amoniaco es la base elegida, pueden usarse tambien otras, por ejemplo hidratos de metales alcalinos y alcalino térreos y bases orgánicas enérgicas, tales como 35. la trietilamina.

La etapa de neutralización se realiza con preferencia a la temperatura ambiente aproximadamente. Si se lleva a cabo a una temperatura sensiblemente superior a 30° C., 60. existe la posibilidad de hidrolizar el grupo dicloracetamido.

El procedimiento de este invento no implica la epimerización. Así, las oxazolinas DL- y D-threo proporcionan las formas DL- y D-threo del 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenil-propano 1:3-diol y, por tanto, constituyen materiales de 65. partida preferentes para el procedimiento. Desde luego, si se desca, puede separarse la mezcla racémica DL. Sin embargo, las oxazolinas DL- y L-eritro tienen tambien alguna importancia, dado que los eritroepímeros del acilamido-diol que producen, cuando se tratan por el procedimiento de este 70. invento, pueden convertirse, por epimerización, en las formas



100. 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.

105. Este invento incluye el procedimiento completo de preparación del 2-dicloracetamido-1-para-nitrofenil-propano 1:3-diol (especialmente las formas DL- y D-threo) partiendo del 2-amino-1-para-nitrofenil-propano 1:3-diol, que comprende el hacer reaccionar el amino-diol (con preferencia empleado

110. en la forma DL- o D-threo) con un éter dicloracetimínico o con una de sus sales ácidas de adición, el separar de la mezcla de reacción 2-diclorometil-4-para-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina y el tratar esta oxazolina con ácido diluido, neutralizando a continuación la mezcla de reacción con una base, como antes se indicó.

115. El procedimiento de este invento se aclara por los ejemplos siguientes:

EJEMPLO I.

Se preparó, del modo siguiente, la DL-threo 2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina, del modo siguiente:

120. En 40 c.c. de piridina seca y caliente se disolvieron 6,7 g. de DL-threo 2-amino-1-p-nitrofenil-propano 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 125. luego con cloruro del éter dicloracetiminoetílico (6,7 g.). La mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante algunas horas, separándose luego por filtración el cloruro de piridina. La evaporación del disolvente y la cristalización 130. del residuo en metanol, proporcionó la oxazolina DL-threo

1 95771

- 6 -



13 DIO 5

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; $\begin{matrix} C & H & O & N & Cl \\ 11 & 10 & 4 & 2 & 2 \end{matrix}$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2%.

135. Se trataron 0,6 g. de esta oxazolina con 3,0 c.c. de ácido clorhídrico diluido y se calentó ligeramente para obtener una solución clara. El enfriamiento seguido por la neutralización con amoníaco acuoso, dió por resultado la precipitación de DL-threo 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, punto de fusión 153-154° C., después de cristalización en una mezcla de acetato etílico/derivado ligero de petróleo, o en agua con un poco de metanol.

140. La oxazolina D-threo, ópticamente pura con un punto de fusión de 143-144° C. preparada partiendo del D(-)-threo, 2-amino-1-para-nitrofenilpropano 1:3-diol, de modo análogo al racemato DL, se hidrolizó similarmente para dar D(-)-threo 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, punto de fusión 152-153° C.

EJEMPLO II.

150. Se preparó, del modo siguiente, la DL-eritro-2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina.

- En 15 c.c. de piridina anhidra se disolvieron 1,93 g. de cloruro de eritro 2-amino-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, racémico, de punto de fusión 206-208° C. A esta solución se le añadieron 1,8 g. de cloruro del éter dicloroacetiminoetílico, 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 por filtración, se lavó con agua y se secó a 100° C.

1 95771

- 7 -



Era eritro 2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina racémica, punto de fusión 167-168° C.

165. En 10 c.c. de ácido clorhídrico N/10 se disolvieron a unos 50° C, 0,5 g. de la oxazolina racémica. Al enfriarse, se añadieron 2 c.c. de amoniaco acuoso precipitándose DL-eritro- 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenil-propano 1:3-diol, que fundía a 170-172° C. (después de recristalización .

N O T A

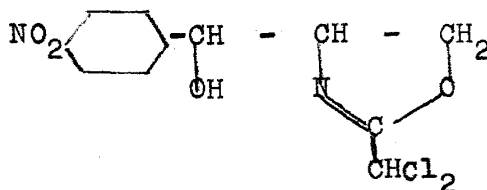
170. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento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

175. Inglaterra con fecha 14 de diciembre de 1949, nº 39.129/49, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de Invención, por 20 años en España: " Procedimiento

180. para la obtención de nuevos compuestos químicos"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.=Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos químicos, especialmente destinados a la preparación de 2-dicloracetamido-1-para-nitrofenil-propano 1:3-diol , caracterizado por comprender el tratar con ácido diluido una oxazolina de la fórmula

185.



190.



y el neutralizar después la mezcla de reacción, con una base.

195. 2^a.= Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos químicos, especialmente destinados a la preparación de DL- o D-threo 2-dicloracetamido-1-para-nitrofenilpropano 1:3-diol, caracterizado por comprender el tratar DL- o D-threo 2-diclorometil-4-para-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina con una solución acuosa y diluida de un ácido mineral, y el neutralizar con una base la mezcla de reacción resultante.

200. 3^a.= Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos químicos, especialmente destinado a la preparación de DL- o D-threo 2-dicloracetamido-1-para-nitrofenilpropano 1:3-diol, caracterizado por comprender el hacer reaccionar DL- o D-threo 2-amino-1-para-nitrofenilpropano 1:3-diol con un éster dicloracetimínico o con una sal ácida de adición del mismo; el separar de la mezcla de reacción

205. DL- o D-threo 2-dicloracetamido-4-para-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolina; el tratar esta oxazolina con una solución acuosa y diluida de un ácido mineral, y el neutralizar con una base la mezcla de reacción resultante.

210. 4^a.= Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2^a o 3^a, caracterizado porque la oxazolina se disuelve en ácido clorhídrico caliente y diluido, se enfría la solución y luego se neutraliza ésta por medio de amoníaco acuoso.

215. 5^a.= 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 de diciembre de 1950.
MAY & BAKER LIMITED.
P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET