

195772

PATENTE DE INVENCION

CASO 226. "CHLORAMPHENICOL".

195772



MEMORIA DESCRIPTIVA

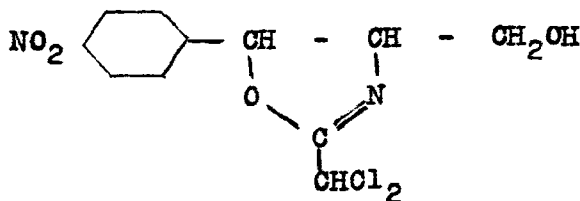
SOBRE:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS QUIMICOS".

SOLICITANTES: MAY AND 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:



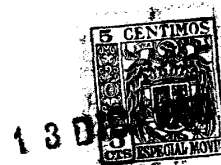
10.



- 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, págs. 2458 a 2473) en relación con el amino-diol diastéreoisómero, 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, y ello da 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.

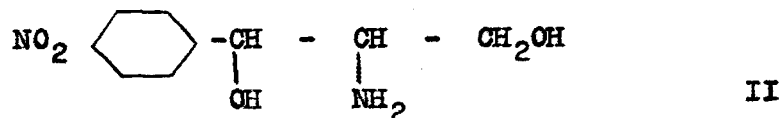
- Debe tenerse presente que la representación configuracional de los isómeros tales como D y L no guarda relación alguna con el verdadero signo de rotación, sino que se refiere a la configuración o enlace con respecto al átomo de carbono alfa. El isómero D-threo de la oxazolina tiene, con respecto al 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.

- Las oxazolinas DL- y D-threo son de interés terapéutico directo, ya que poseen 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

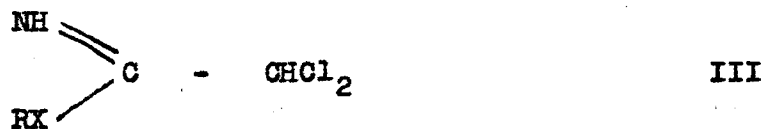


45. mismas aplicaciones terapéuticas. Su grado de tolerancia escomparable al de la substancia conocida. Además, tienen sobre ésta una ventaja, la de ser prácticamente insípidas, mientras que el cloramfenicol y la mezcla racémica que lo contiene son intensamente amargos. Además, estas oxazolinas, especialmente las formas DL- y D- threo y DL- y L-eritro, tienen importancia como intermediarios para la producción del cloramfenicol y de la mezcla DL- de la que éste es el componente D- (véase la Memoria de otra solicitud de patente que presentan los solicitantes con esta misma fecha.) Las formas eritro, pueden también 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.

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



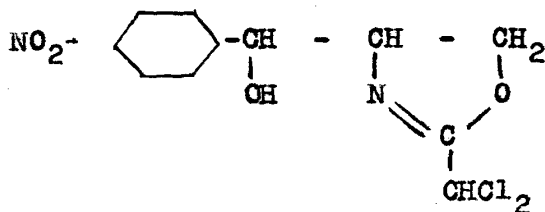
60. con un imino-éster o imino-thio-éster del tipo:



65. (en el que X representa un átomo de oxígeno o de azufre, y R el residuo de un alcohol o mercaptán R.XH) que puede emplearse en forma de una sal ácida de adición. La mezcla de reacción resultante contiene no solo oxazolina del tipo I, sino también la oxazolina estructuralmente distinta de la fórmula:



70.



IV

75. pero la separación puede realizarse fácilmente, por ejemplo por cristalización fraccionada o por cromatografía.

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

80. 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 series eritro y threo, en cuanto a las proporciones relativas de

85. 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 la serie eritro el producto es prácticamente un compuesto eritro, por completo, del tipo I con un porcentaje pequeño de compuesto eritro del tipo IV.

90. 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 oxazolinas de este invento son algo inestables, y por tanto difíciles de separar por métodos convencionales.

95. Este invento se aclara por los Ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1 -

En 10 c.c. de piridina seca y caliente, se disolvieron 1,65 g. de D(-)-threo 2-amino-1-p-nitrofenil-propano

100. 1:3-diol, preparado por el método descrito por Rebstock y



105. otros (J.A.C.S. Vol. 71, págs. 2458 a 2473) y se trataron con cloruro del éter dicloracetiminoetílico (1,8 gr.) 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 disolvente y el tratamiento con metanol proporcionó un precipitado que se separó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó fraccionalmente en benceno para obtener la oxazolina D-threo 2-diclorometil-5-p-nitrofenil-
110. 4-hidroximetil- Δ^2 -oxazolina, punto de fusión 132-133°C. y $[\alpha]_D^{20} = -13,65^\circ$. (C = 6,5% en acetatoetílico). Encontrado: C, 42,9; H, 3,18; N, 9,15; Cl, 23,2. $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17; Cl, 23,2%.
- EJEMPLO 2 -
115. 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. 17, págs. 2458 a 2473) y se trataron con 6,7 g. de cloruro del éter dicloracetiminoetílico. La
120. mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante algunas horas y luego se separó por filtración el cloruro de piridina. La evaporación del disolvente y el tratamiento con metanol dió, por reposo, un precipitado que se separó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y el
125. residuo se cristalizó fraccionalmente en metanol, acetatoetílico y finalmente benceno, para dar la oxazolina DL-threo 2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- Δ^2 -oxazolina, punto de fusión 128-129°C. Encontrado: C, 43,3; H, 3,3; N, 9,1. $C_{11}H_{10}O_4N_2Cl_2$ requiere C, 43,25; H, 3,18; N, 9,17%.
- 130.

1 95772

- 6 -



EJEMPLO III -

135. En 6,6 c.c. de piridina anhidra, se trataron 1,1 g. de DL-threo 2-amino-1-p-nitrofenil-propano 1:3-diol, con 1,3 g. de cloruro del thio-éter dicloracetiminoetílico. La solución resultante se conservó durante una noche a la temperatura ambiente, filtrándose a continuación. El sólido se lavó con un poco de piridina anhidra. El filtrado junto con el líquido de lavado, se evaporaron en vacío hasta formar una "goma" rojiza que se disolvió en 10 c.c. de metanol caliente. Se separó un sólido cristalino que se retiró por filtración.

140. El filtrado se evaporó en vacío hasta obtener una "goma" que se solidificó por malaxado con un poco de alcohol metílico. El sólido así obtenido se recristalizó en acetato etílico, para obtener DL-threo 2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- Δ^2 -oxazolina, punto de fusión 128-130°C.

- N O T A -

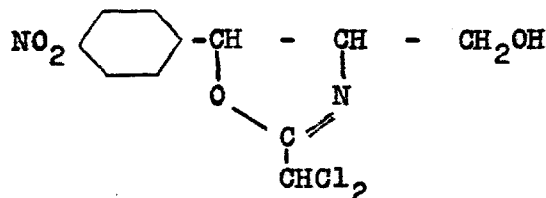
150. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, También se hace constar que el invento corresponde a una Patente presentada en Inglaterra con fecha 12 de Abril de 1950, nº 9.062, acogiéndose, 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 para la obtención de nuevos compuestos químicos";
- 160.



caracterizándose por lo siguiente:

1º - Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos químicos, especialmente de oxazolinas de la fórmula:

165.



caracterizado por comprender el hacer reaccionar 2-amino-1-para-nitrofenil-propano 1:3-diol, con un éter dicloracetimínico.

170.

2º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el imino-éter se emplea en forma de una sal ácida de adición.

175.

3º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado por emplearse una forma threo del amino-propanol diol.

180.

4º - Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el DL-threo o D-threo 2-amino-1-para-nitrofenil-propano 1:3-diol se hace reaccionar con un éter dicloracetimínico, y la mezcla de reacción se trata por cristalización fraccionada o cromatografía para separar DL-threo o D-threo 2-diclorometil-5-para-nitrofenil-4-hidroximetil- Δ^2 -oxazolina, de la oxazolina estructuralmente distinta también producida.

185.

5º - Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos químicos, tal y como queda substancialmen-

1 95772 - 8 -



te descrito en la presente Memoria, que consta de ocho
190. hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

13 DIC. 1950

MAY AND BAKER LIMITED,

Per Poder de J. GOMEZ ACEBO