

1 95774

PATENTE DE INVENCION

Case 234. "CHLORAMPHENICOL".

REPRODUCCION
POR EFECTO DEL ORIGINAL



1 95774

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

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

SOLICITANTES:

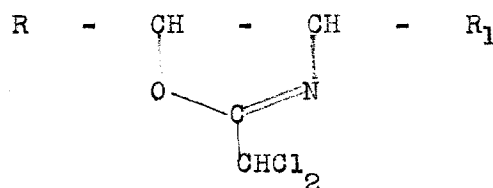
MAY & BAKER LIMITED,

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 un procedimiento nuevo y utilizable para la preparación de oxazolinas, utilizables como agentes terapéuticos o como intermediarios en la obtención de éstos.

En la memoria de una solicitud de patente presentada por los solicitantes con esta misma fecha, se describen nuevas oxazolinas de la fórmula:

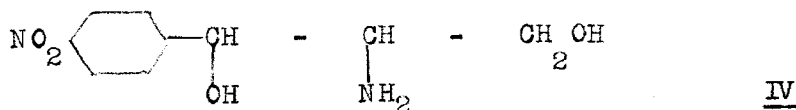
10.



I



fórmula:



con un imino-thio-éter del tipo

45.



(en el que R representa el residuo de un mercaptán R.SH) que puede emplearse en forma de una sal ácida de adición. La mezcla de reacción resultante contiene compuestos correspondientes de los dos tipos II y III, que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización fraccionada o por cromatografía.

50.

El amino-diol, material de partida, 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 antes indicado, no existe inversión apreciable de la forma eritro a la forma threo, o al contrario. Hay sin embargo una diferencia notable entre las series eritro y threo, en cuanto a las proporciones relativas de isómero del tipo II y del tipo III que se producen. En las series threo, la proporción es prácticamente de 2:3, mientras que en las series eritro el producto es casi por completo un compuesto eritro del tipo II con una pequeña proporción de eritro-compuesto del tipo III.

55.

60.

Si se precisa isómero D-threo puro de la fórmula III, se prefiere emplear como material de partida D-threo amino-diol, puro, de la fórmula IV, dado que las oxazolinas son algo inestables, y, por tanto, de difícil separación por métodos convencionales.

65.

70.

Este invento se aclara por el ejemplo siguiente:

1 95774

- 4 -



EJEMPLO

- Se trataron 1,1 g. de DL-threo 2-amino-1-p-nitrofenil-propeno 1:3-diol, en 6.6 c.c. de piridina anhidra, con 1,3 g. de cloruro del thio-éter dicloracetimino-etílico. La solución resultante se dejó reposar durante la noche a la temperatura ambiente y luego se filtró. El sólido se lavó con un poco de piridina anhidra. El conjunto del filtrado y del líquido de lavado se evaporó en vacío hasta obtener una "goma" rojiza que se disolvió en 10 c.c. de metanol caliente. El sólido cristalino separado, se recristalizó en metanol. Era DL-threo-2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolína, punto de fusión 162-163° C.
- 75.
- 80.

- Los líquidos madre combinados se evaporaron en vacío hasta obtener una "goma" que se solidificó malaxando 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 -oxazolína, punto de fusión 128-130° .
- 85.

- El cloruro de thio-éter imínico, se preparó por el método indicado en la memoria de la solicitud presentada con esta misma fecha a nombre de los solicitantes.
- 90.

De modo exactamente análogo pueden obtenerse:

- D-threo 2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- Δ^2 -oxazolína, punto de fusión 143-144° C y $[\alpha]_D^{20} = -176,85^\circ$.
(C = 1% en acetato etílico).
- 95.

D-threo 2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- Δ^2 -oxazolína, punto de fusión 132-133° C. y $[\alpha]_D^{20} = -13,65^\circ$.
(C = 6,5% en acetato etílico).

- Análogamente, en lugar del cloruro de thio-éter etílico pueda emplearse la base misma, así como los homólogos descritos
- 100.

1 95774

- 5 -



en la memoria de la patente presentada a nombre de los solicitantes con esta misma fecha.

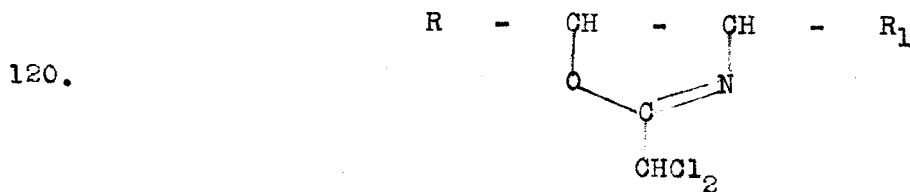
N O T A

105. 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 solicitud de patente presentada en

110. Inglaterra con fecha 9 de agosto de 1950, nº 19.828/50, accogiéndose, 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

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

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos químicos, entre ellos oxazolinas de la fórmula:



en la que R representa un grupo para-nitrofenilo y R₁ un grupo hidroximetilo, o R representa un átomo de hidrógeno y R₁ un

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

130. 2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el imino-thio-éter se emplea en forma de una sal ácida de adición.

1 95774

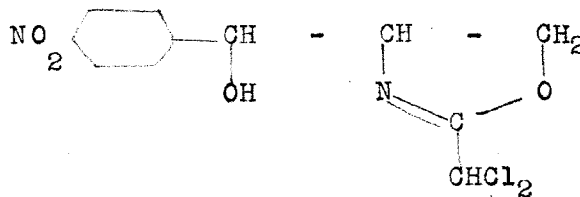
- 6 -



13 DEC 1950

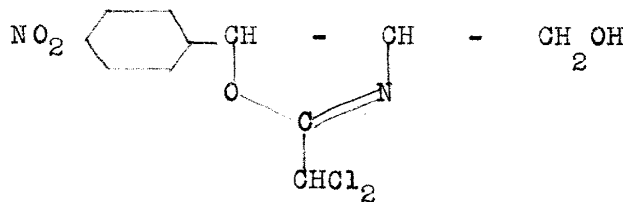
3º.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado por emplearse la forma DL- o D-threo del amino-propano diol.

135. 4º.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la mezcla de reacción se trata para separar de la misma una oxazolina de la fórmula:



140.

y una oxazolina de la fórmula:



145.

5º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 4ª, caracterizado porque la separación se realiza por cristalización fraccionada.

150. 6º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos químicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

13 DIC. 1950

Madrid,

MAY & BAKER LIMITED.

Per Poder de J. GOMEZ ACEBO