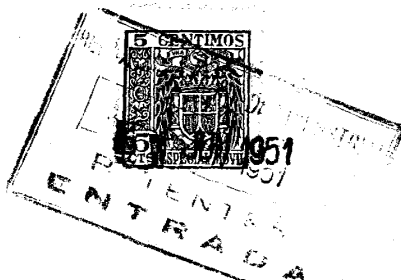


P-8992.-

Case Nº 37.883

JUN 1951



198133

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar

198133

PATENTE

DE

INVENCION

en

E s p a ñ a

por Veinte años

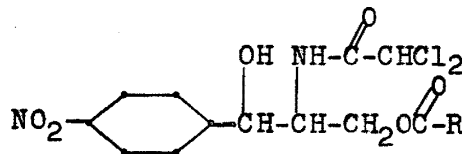
a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana,  
establecida en Detroit, Michigan, Estados Unidos de América,  
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER ESTERES TERAPEUTICAMENTE  
VALIOSOS"

---



198133

El presente invento se relaciona con ésteres terapéutica-mente valiosos, y con métodos para obtenerlos. Más en particu- lar, el presente invento se relaciona con ésteres que corres- ponden con la fórmula general



Forma treo

donde R representa un radical hidrocarbonado alifático que contiene de 7 a 19 átomos de carbono inclusive.

Sobre la base de la siguiente descripción, resultará evidente a los expertos en la materia que el 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol empleado como material inicial, y los productos de éster del presente invento, existen en forma isomérica estructural o diastereoisomérica, además de existir en forma isomérica óptica. El presente invento se relaciona con compuestos que tienen la forma diastereoisomérica "treo", a diferencia de la forma diastereoisomérica "eritro". Los grupos de los dos átomos de carbono asimétricos de estos diastereoisómeros treo tienen la misma configuración o disposición espacial relativa que los grupos de los dos átomos de carbono asimétricos de la pseudo efedrina y treosa.



198133

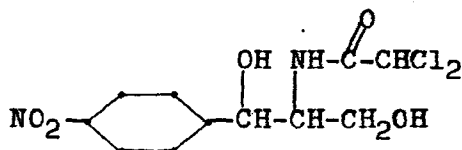
Debido a la dificultad de representar estas diferencias estructurales en fórmulas gráficas, se empleará las fórmulas estructurales habituales en tanto la memoria descriptiva como en las reivindicaciones adjuntas, y se colocará una indicación por debajo o al costado de la fórmula para indicar la configuración estructural y óptica particular del compuesto, cuando aparece la indicación "forma treo" tal como en la fórmula precedente, la fórmula debe ser interpretada en su sentido genérico, es decir, como representando a los isómeros "D-treo" y "L-treo" en forma separada, además de su mezcla racémica. Esta fórmula no representa meramente la mezcla óptica. En las fórmulas específicas, se empleará la indicación (+) para designar la rotación óptica dextrógira, y la indicación (-) para indicar la rotación óptica levógira.

Una finalidad del presente invento es la de preparar ésteres que tienen la fórmula general precedente, y proveer nuevos procedimientos para obtenerlos.

Otra finalidad del presente invento es la de proveer nuevos productos de éster que son terapéuticamente valiosos como antibióticos, y que son insípidos.

Estas y otras finalidades del presente invento que se irán evidenciando se logran, de acuerdo con el presente invento, en la forma especificada en la siguiente descripción.

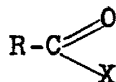
De acuerdo con el invento, se obtiene ésteres que tienen la fórmula general precedente, mediante la monoacilación de un 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol compuesto correspondiente con la fórmula



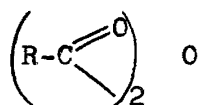


198133

Esta monoacilación puede ser efectuada de muchas maneras distintas, pero el método preferido es el de hacer reaccionar un halogenuro de acilo correspondiente con la fórmula

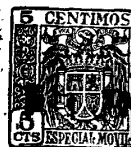


o un anhídrido de acilo correspondiente con la fórmula



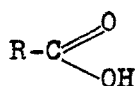
donde R tiene el mismo significado precedente, con el 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol compuesto. La reacción con el halogenuro de acilo o el anhídrido de acilo es preferiblemente efectuada bajo condiciones anhidras. Se obtienen los mejores resultados al utilizar un catalizador básico tal como la piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, N-etilpiperidina o una amina terciaria similar. También se halló que los halogenuros de acilo reaccionan de manera más uniforme y brindan mayores rendimientos de los ésteres deseados que los anhídridos de acilo. La temperatura que impera durante el procedimiento puede ser variada dentro de límites bastante amplios, pero en general no deben emplearse temperaturas mayores que aproximadamente 150° C. Cuando se emplea un catalizador básico es pocas veces o nunca necesario calentar la mezcla de reacción por encima de aproximadamente 60° C, dado que la reacción se efectúa con bastante rapidez a temperaturas próximas a 20° C a 35° C. Al llevar a la práctica el procedimiento, se obtienen los mejores resultados cuando se emplean cantidades aproximadamente equivalentes del 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol compuesto y el agente acilante. Por supuesto, es permisible

198133



emplear un exceso de hasta aproximadamente 25% de uno u otro de los reactivos, pero deben tomarse las precauciones necesarias para evitar excesos grandes del agente acilante. Los excesos grandes del agente acilante reducen materialmente el rendimiento de los deseados productos de éster, debido a que, bajo estas condiciones, se produce una tendencia hacia la diacilación.

Los productos del presente invento también pueden ser preparados mediante la reacción de un 1-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol que tiene la fórmula precedente, con un ácido carboxílico alifático superior correspondiente con la fórmula,



en la presencia de un agente deshidratante tal como cloruro de hidrógeno seco o pentóxido de fósforo.

Los productos de éster del presente invento son singulares por el hecho de que poseen todas las propiedades terapéuticas valiosas del antibiótico conocido como cloramfenicol, pero carecen totalmente del sabor muy fuerte y desagradable "semejante a la quinina" del cloramfenicol y sus 3-O-acil ésteres que contienen un total de siete o menos átomos de carbono en el grupo acilo. Los productos de éster del presente invento son químicamente estables y se los puede administrar en la forma de suspensiones, elixires y en otras formas similares a niños pequeños y a otros pacientes incapaces de tragar cápsulas o píldoras revestidas. La dosis habitual es de aproximadamente 25 a 250 miligramos/kilogramo por día, por supuesto según el carácter y la intensidad de la enfermedad que se está tratando.

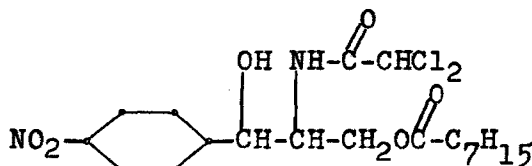
198133



El presente invento queda ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

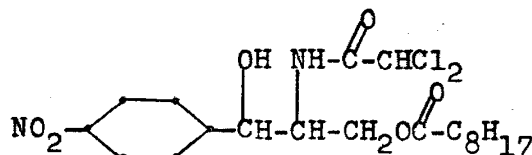
Una mezcla que consiste en 10 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol) y 9,8 gramos de cloruro de caprililo en 200 cm<sup>3</sup> de piridina es estacionada a la temperatura ambiente durante alrededor de 12 a 15 horas. La mezcla es vertida en un litro de agua, y el jarabe espeso que se separa es recogido y disuelto en 300 cm<sup>3</sup> de éter. La solución etérea es lavada con un volumen igual de ácido clorhídrico al 5%, una solución al 5% de bicarbonato de sodio y agua. La solución etérea es secada y el éter es destilado. El residuo semejante a un farabe se cristaliza al quedar estacionado, para brindar el deseado D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-caprililoxipropano-1-ol como un sólido blanco; p.f. 61° C a 62° C luego de la recristalización desde etanol; (alfa)<sub>D</sub><sup>26</sup> = +7,97° en acetato etílico. Este producto tiene la siguiente fórmula



Forma D-(+)-treo

Ejemplo 2

5,9 gramos de cloruro de pelargonilo son agregados a una solución de 10 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol) en 40 cm<sup>3</sup> de piridina, y se deja estacionar a la solución resultante a la temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción es vertida en 300 cm<sup>3</sup> de agua y el producto bruto es recogido. Mediante la recristalización desde benceno se obtiene el deseado D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-pelargoniloxipropano-1-ol correspondiente con la fórmula



Forma D-(+)-treo

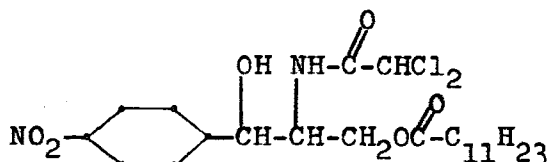


198133

como un sólido cristalino y blanco; p.f. 101° C;  $(\alpha)_D^{26} = +7,35^\circ$  en acetato etílico.

Ejemplo 3.

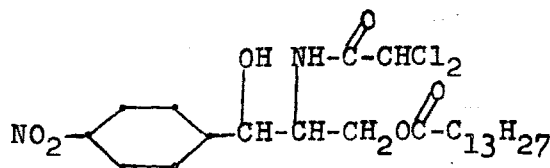
57,5 gramos de cloruro de lauroilo son agregados a 80 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-propano-1,3-diol (cloramfenicol) en 120 cm<sup>3</sup> de piridina, y la solución resultante es estacionada a la temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción es vertida en 500 cm<sup>3</sup> de agua y el éster bruto es recogido. El D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-lauroiloxipropano-1-ol bruto es purificado por recristalización desde etanol; p.f. 79-80° C;  $(\alpha)_D^{26} = +8,4^\circ$  en acetato etílico. Este producto tiene la siguiente fórmula



Forma D-(+)-treo

Ejemplo 4.

16 gramos de cloruro de miristoilo son agregados a 20 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-propano-1,3-diol (cloramfenicol) en 60 cm<sup>3</sup> de piridina. Se deja estacionar la mezcla de reacción durante un día a la temperatura ambiente y luego se la vierte en 500 cm<sup>3</sup> de agua. El producto bruto es recogido y purificado por recristalización desde etanol, para obtener el deseado D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-miristoiloxipropano-1-ol correspondiente con la fórmula,

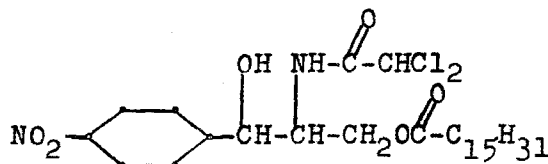


Forma D-(+)-treo

en forma pura; p.f.  $84^{\circ}$  C;  $(\alpha)_D^{26} = +5,85^{\circ}$  en acetato etílico.

Ejemplo 5.

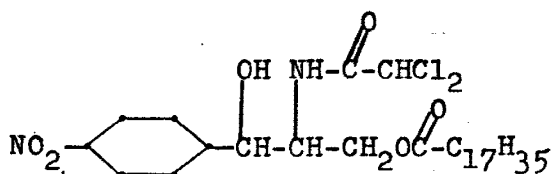
1674 gramos de cloruro de palmitoilo son agregados a 1870 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol) en  $2700 \text{ cm}^3$  de piridina, y la solución es agitada durante una hora. La mezcla es vertida en 16 litros de agua y el sólido es recogido. Mediante la recristalización del producto bruto desde benceno se obtiene el deseado D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-palmitoiloxipropano-1-ol en forma pura; p.f.  $90^{\circ}$  C;  $(\alpha)_D^{26} = +5,1$  en acetato etílico. Este producto tiene la siguiente fórmula



Forma D-(+)-treo

Ejemplo 6.

15 gramos de cloruro de estearoilo son agregados a una solución de 16 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol) en  $50 \text{ cm}^3$  de piridina, y la mezcla resultante es estacionada a la temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción es vertida en  $300 \text{ cm}^3$  de agua y el D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-estearoiloxipropano-1-ol bruto, correspondiente con la fórmula



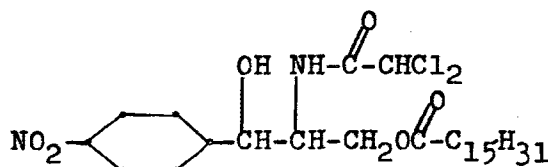
Forma D-(+)-treo

198133

es recogido y purificado por recristalización desde benceno; p.f. 91-92° C;  $(\alpha)_D^{26} = +5,75^\circ$  en acetato etílico.

Ejemplo 7.

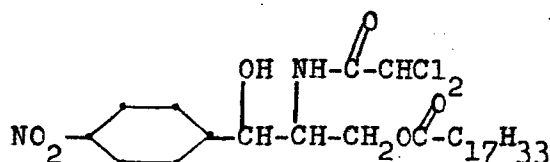
9 gramos de cloruro de palmitoilo son agregados a una solución de 10 gramos de DL-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol ópticamente racémico) en 40 cm<sup>3</sup> de piridina, y la mezcla resultante es estacionada a la temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción es vertida en 400 cm<sup>3</sup> de agua y el DL-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-palmitoiloxipropano-1-ol bruto es separado y purificado por recristalización desde benceno. Este producto tiene la siguiente fórmula



Forma DL-treo

Ejemplo 8.

6,5 gramos de cloruro de oleoilo son agregados a una solución de 6,5 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol) en piridina. La mezcla es estacionada durante una noche a la temperatura ambiente y luego vertida en agua. El producto bruto es recogido, lavado con agua y disuelto en éter. La solución etérea es lavada con ácido clorhídrico diluído, luego con una solución diluída de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. La solución etérea es secada y el éter es destilado para obtener el deseado D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-oleoiloxipropano-1-ol como un jarabe espeso. Este producto tiene la siguiente fórmula



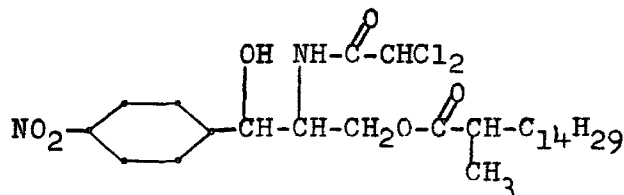
Forma D-(+)-treo



198133

Ejemplo 9.

14,4 gramos de cloruro de alfa-metil hexadecanoilo son agregados a 15 gramos de DL-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol ópticamente racémico) en 100 cm<sup>3</sup> de piridina, y la mezcla resultante es estacionada a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción es vertida en agua y el producto bruto es recogido y disuelto en éter. La solución etérea es sucesivamente lavada con agua, ácido clorhídrico diluído, bicarbonato de sodio diluído y finalmente con agua. La solución etérea es secada y el éter es destilado. El DL-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-alfa-metil-hexadecanoiloxipropano-1-ol residual correspondiente con la fórmula

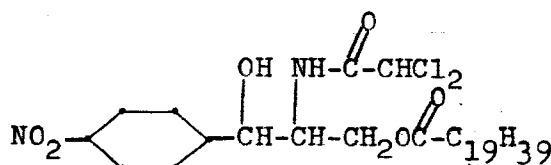


Forma DL-treo

es recogido en benceno y cristalizado desde esta substancia.

Ejemplo 10.

Una mezcla que consiste en 16,5 gramos de cloruro de araquidoilo, 15 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol) y 100 cm<sup>3</sup> de piridina es estacionada a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción es vertida en agua y el producto bruto es recogido y purificado por recrystalización desde benceno. El producto que se obtiene es D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-araquidoiloxipropano-1-ol correspondiente con la fórmula



Forma D-(+)-treo

198133



Ejemplo 11.

Una mezcla que consiste en 3,2 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol), 2,9 gramos de cloruro de palmitoilo y 200 cm<sup>3</sup> de benceno es calentada bajo reflujo (aproximadamente a 82° C) durante 20 horas. La solución límpida es concentrada hasta un volumen de 100 cm<sup>3</sup> y diluída con éter de petróleo. El D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-palmitoiloxipropano-1-ol que se separa es recogido y purificado por recristalización desde benceno; p.f. 90° C; (alfa)<sub>D</sub><sup>26</sup> = +5,1° en acetato etílico.

Ejemplo 12.

Una mezcla que consiste en 3,2 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol), 5,5 gramos de anhídrido esteárico y 150 cm<sup>3</sup> de piridina es suavemente calentada hasta que se obtiene una solución límpida. Esta solución es estacionada durante una noche a la temperatura ambiente y luego vertida en agua. El D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-estearoiloxipropano-1-ol bruto es recogido y purificado por recristalización desde benceno y éter de petróleo; p.f. 90-91° C; (alfa)<sub>D</sub><sup>26</sup> = +5,75° en acetato etílico.

Ejemplo 13.

2,08 gramos de ácido esteárico son calentados con 6 cm<sup>3</sup> de anhídrido trifluoroacético a 45-50° C. durante 30 minutos. A la mezcla que contiene ácido esteárico se agrega 2,2 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (cloramfenicol), y la mezcla es calentada

198133



durante dos horas a 55-60° C. La solución límpida es vertida en un exceso de solución de bicarbonato de sodio, y el producto sólido blanco es recogido. Mediante la recristalización desde etanol se obtiene el D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-estearoiloxipropano-1-ol puro; p.f. 92° C;  $(\alpha)_D^{26} = +5,75^\circ$  en acetato etílico.

Ejemplo 14.

30 gramos de cloruro de palmitoilo son agregados a una mezcla compuesta por 32 gramos de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol, 50 cm<sup>3</sup> de benceno y 9 cm<sup>3</sup> de piridina. La mezcla es agitada durante un breve lapso a la temperatura ambiente y luego diluída con un volumen igual de éter. La mezcla es lavada con agua, secada y luego concentrada. El residuo es diluído con éter de petróleo y el D-(+)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-palmitoiloxipropano-1-ol es recogido. Mediante la recristalización desde benceno se obtiene el producto puro; p.f. 90° C;  $(\alpha)_D^{26} = +5,1$  en acetato etílico.

- 12 -

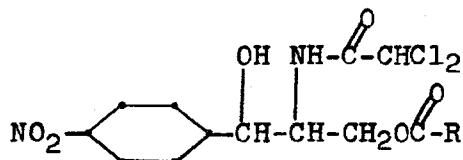
198133 198133



REIVINDICACIONES

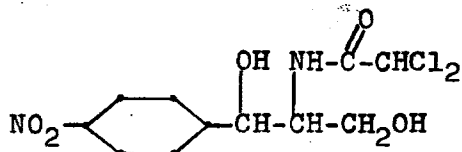
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza del presente invento y la forma en que el mismo puede ser llevado a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un procedimiento para obtener un compuesto correspondiente con la fórmula



Forma tres

que comprende monoacilar un 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-propano-1,3-diol compuesto correspondiente con la fórmula



Forma tres

donde R representa un radical hidrocarburado alifático que contiene 7 a 19 átomos de carbono inclusive.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la monoacilación es causada mediante la acción de un halogenuro o anhídrido de acilo sobre el 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol compuesto.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el cual la monoacilación es efectuada en la presencia de un catalizador básico.



198133

198133

5 49.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el cual se emplea cantidades aproximadamente equivalentes del 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol compuesto y del halogenuro o anhídrido de acilo.-

59.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones, en el cual el 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol compuesto es D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol.-

10 69.- Un procedimiento para obtener esteres terapéuticamente valiosos.-

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.-

15 La presente solicitud consta de catorce hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid, 13 JUL 1951

P. A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder