

198590

P - 9.060.-

Case No 38.034.-

198590



-2 JUL. 1951

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

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 DE PRODUCIR COMPUESTOS

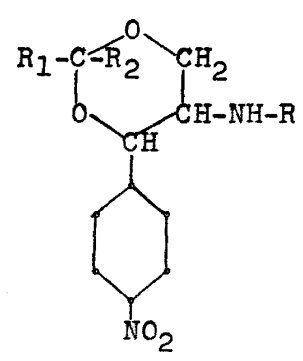
HETEROCICLICOS ".-

Spain
Parker, Davis & Co.
Case No. 38,034

198590 29060



El presente invento se relaciona con compuestos heterociclicos que poseen propiedades antibióticas valiosas, y con métodos para obtenerlos. Más en particular, el presente invento se relaciona con 1,3-dioxano compuestos correspondientes con la fórmula



donde R representa un radical acílico de ácido carboxílico alifático inferior halogenado y R₁ y R₂ son iguales o distintos y representan hidrógeno, radicales alcoilo inferiores, fenilo o fenalcoilo.

Resultará evidente a los expertos en la materia que los productos del presente invento, como asimismo los acilamido diol compuestos empleados como materiales iniciales para su producción, existen en la forma isomérica estructural o diastereoisomérica, además de existir en la forma isomérica óptica. La expresión de forma o isómero "estructural", tal como se la emplea en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, se refiere a la forma cis o

198590



1954

trans, es decir, a la relación en los planos de los grupos p-nitrofenilo y -NH-R con respecto al plano del anillo de dioxano. Para diferenciar entre estos dos diastereoisómeros, se hará referencia de aquí en adelante a los compuestos cis como la serie o forma "regular" (reg.) y a los diastereoisómeros trans como la forma o serie "pseudo" (ψ). Dichos compuestos cis son aquellos productos en los cuales los grupos p-nitrofenílicos y -NH-R se hallan ambos al mismo lado del plano del anillo de dioxano.

Tanto la forma regular como la forma pseudo existen como racematos de los isómeros ópticamente activos dextro (d) y levo (l) rotatorios además de hallarse en la forma de los isómeros individuales o separados dextro (d) y levo (l) rotatorios.

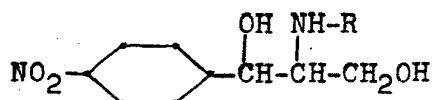
Debido a la dificultad de representar estas diferencias estructurales en fórmulas gráficas, se empleará las fórmulas estructurales comunes tanto en la presente memoria descriptiva como en las reivindicaciones adjuntas, y se colocará una indicación por debajo o al costado de la fórmula para designar la configuración estructural y óptica particular del compuesto. Cuando la fórmula representa la mezcla no resuelta de los isómeros estructurales y ópticos, se empleará la indicación "no resuelto". Sin embargo, debe quedar expresamente entendido que, cuando no aparece ninguna indicación con una fórmula estructural, ésta debe ser interpretada en su sentido genérico, es decir, como representando los isómeros (l)- ψ , (d)- ψ , (l)-reg. y (d)-reg. en forma separada además de los racematos ópticos (dl)- ψ o (dl)-reg. o la mezcla total no resuelta de los isómeros estructurales y ópticos. Esta fórmula no representa meramente la mezcla no resuelta de isómeros.

198590

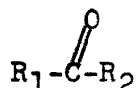


1957

De acuerdo con el presente invento, se produce 1,3-dioxano compuestos correspondientes con la fórmula general precedente, haciendo reaccionar un acilamido diol compuesto correspondiente con la fórmula



bajo condiciones anhidras en la presencia de un agente deshidratante, con un compuesto de carbonilo correspondiente con la fórmula



donde R, R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado. Como agentes deshidratantes resultan particularmente adecuados el pentóxido de fósforo, el ácido sulfúrico concentrado, el ácido fosfórico en forma de jarabe, el cloruro de hidrógeno gaseoso y el bromuro de hidrógeno gaseoso. Al llevar a la práctica la reacción, la temperatura debe ser mantenido a un nivel menor que aproximadamente 60° C, y preferiblemente en el orden de 20° C a 45° C. En caso deseado puede emplearse un disolvente para la reacción, pero en la mayoría de los casos es más sencillo utilizar meramente un exceso del compuesto de carbonilo como medio de reacción. En el caso de los compuestos de carbonilo de temperatura de ebullición muy baja o de aquellos compuestos de carbonilo en los cuales los acilamido dioles no son solubles, es preferible emplear un disolvente orgánico anhidro e inerte, tal como dicloruro de metileno, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno, cloroformo u otro similar. Cuando los compuestos de carbonilo se hallan en forma polimérica tales como la paraformaldehida, metaldehida y paraldehida, se los puede emplear en esta

198590



1951

forma, dado que el compuesto de carbonilo monomérico libre se libera in situ, y se halla disponible para la reacción.

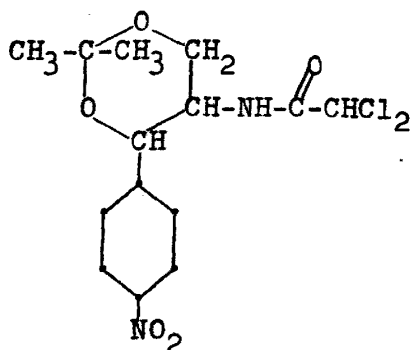
Los productos del presente invento poseen propiedades antibióticas valiosas. Son efectivos contra una amplia variedad de microorganismos y se los puede emplear en el tratamiento de enfermedades y condiciones tales como el tifus, la fiebre tifoidea, la coqueluche, la fiebre purpúrea de las Montañas Rocallosas, las infecciones del conducto urinario y otras afecciones semejantes. Son insípidos, por lo que se los puede administrar por vía bucal en la forma de píldoras no revestidas o incorporados en jarabes y dulces adecuados para ser administrados a los niños. Son relativamente atóxicos y bastante estables para poder ser empleados en los jarabes sin que pierdan su actividad antibiótica.

El presente invento queda ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

(a) 5 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución de 10 gramos de (1)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol en 250 cm³ de acetona seca bajo condiciones anhidras a la temperatura ambiente. La mezcla es estacionada durante 30 minutos, y luego la solución es decantada del residuo gomoso. La solución es agitada con carbonato de sodio anhidro hasta que sea neutra (aproximadamente una hora) y luego filtrada. El filtrado es evaporado hasta quedar seco y el residuo cristalino es recogido en etanol diluído y recristalizado desde el mismo. Mediante la recristalización desde etanol se obtiene el deseado (1)- ψ -2,2-dimetil-4-p-nitrofenil-5-dicloroacetamido-1,3-dioxano en forma pura; p.f. 149° C; (alfa)_D²⁵ = -8° en etanol. Este producto tiene la siguiente fórmula

198590

forma (1)- ψ

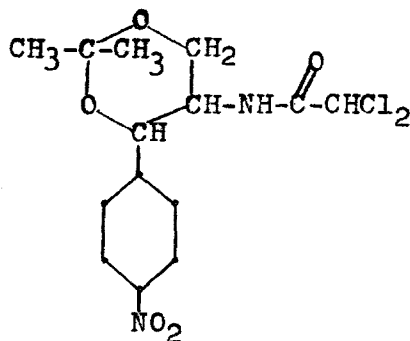
(b) Una solución que consiste en 10 gramos de (1)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol, 250 cm³ de acetona seca y 1 cm³ de ácido sulfúrico concentrado es estacionada a la temperatura ambiente bajo condiciones anhidras durante 20 horas. Al término de este lapso la mezcla de reacción es agitada con un exceso de carbonato de sodio seco hasta quedar neutra. La mezcla de reacción es filtrada y el filtrado es evaporado hasta quedar seco. El residuo es recogido en etanol diluído y recristalizado desde el mismo, y finalmente es recogido en etanol y cristalizado desde éste. El (1)- ψ -2,2-dimetil-4-p-nitrofenil-5-dicloroacetamido-1,3-dioxano que se obtiene funde a 146° C. Mediante una mayor recristalización desde etanol se eleva la temperatura de punto de fusión a 149° C. Este producto es idéntico al preparado mediante el método descrito en el precedente párrafo (a).

Ejemplo 2.

(a) 5 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución de 10 gramos de (d)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol en 75 cm³ de acetone seca bajo condiciones anhidras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es estacionada durante 30 minutos a la temperatura ambiente y luego la solución es decantada para



separarla del residuo gomoso. La solución es agitada con carbonato de sodio anhidro hasta quedar neutra, (aproximadamente una hora) y luego filtrada. El filtrado es evaporado hasta quedar seco y el residuo cristalino es recogido en etanol diluido y recristalizado desde el mismo. Mediante esta recristalización se obtiene el deseado (d)- ψ -2,2-dimetil-4-p-nitrofenil-5-dicloroacetamido-1,3-dioxano en forma pura; p.f. 149° C; (α)_D²⁵ = +8° en etanol. Este producto tiene la siguiente fórmula



forma (d)- ψ

(b) Una solución que consiste en 10 gramos de (d)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol, 250 cm³ de acetona seca y 1 cm³ de ácido sulfúrico concentrado es estacionada a la temperatura ambiente bajo condiciones anhidras durante 20 horas. Al término de este lapso la mezcla de reacción es neutralizada haciendo burbujear amoníaco gaseoso seco por la solución. La mezcla es filtrada para separar el sulfato de amonio y el filtrado es evaporado en una corriente de aire hasta quedar seco. El aceite residual es recogido en etanol diluido y recristalizado desde el mismo. El (d)- ψ -2,2-dimetil-4-p-nitrofenil-5-dicloroacetamido-1,3-dioxano que se obtiene en esta forma funde a 148° C y es idéntico al obtenido mediante el método (a).

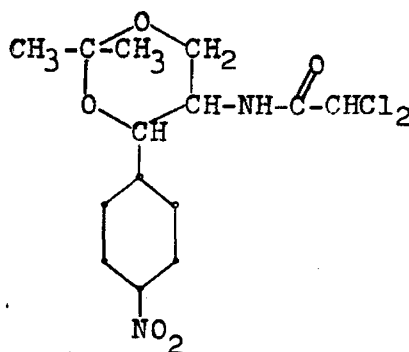
198590



1957

Ejemplo 3.

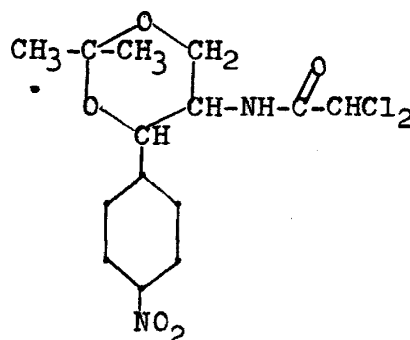
7,5 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución de 15 gramos de (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol en 350 cm³ de acetona seca bajo condiciones anhidras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es estacionada durante 30 minutos y la solución es decantada para separarla del residuo gomoso. La solución es neutralizada al ser agitada con carbonato de sodio anhidro sólido. La solución es separada del material insoluble y evaporada hasta quedar seca. El residuo cristalino, que consiste en (dl)- ψ -2,2-dimetil-4-p-nitrofenil-5-dicloroacetamido-1,3-dioxano, es recogido en etanol diluído y cristalizado desde el mismo; p.f. 152-153° C. Este producto tiene la siguiente fórmula

forma (dl)- ψ Ejemplo 4.

3 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución de 7,5 gramos de (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol en 175 cm³ de acetona seca bajo condiciones anhidras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es estacionada a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego la solución es decantada para separarla del residuo gomoso. La solución es neutralizada al ser agitada con carbonato de sodio anhidro, la materia .



insoluble es separada y la solución límpida es evaporada al vacío hasta quedar seca. El residuo, que consiste en el deseado (dl)-reg.-2,2-dimetil-4-p-nitrofenil-5-dicloroacetamido-1,3-dioxano, es recogido en etanol diluido y purificado al ser recrystalizado desde esta substancia. Este producto tiene la siguiente fórmula



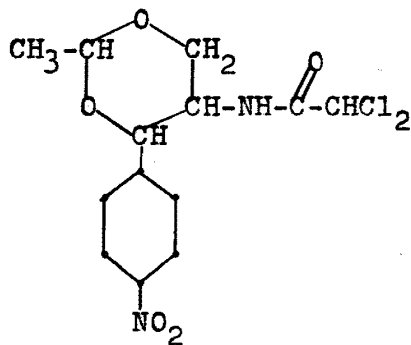
forma (dl)-reg.

Ejemplo 5.

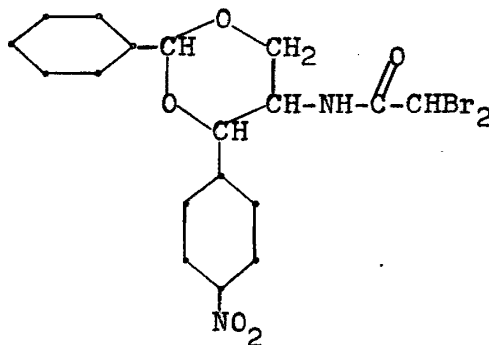
4 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución que consiste en 50 cm³ de paraldehida, 5 gramos de (l)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol y 100 cm³ de dicloruro de etileno a la temperatura ambiente bajo condiciones anhidras. La mezcla de reacción es estacionada durante aproximadamente 30 minutos y luego la solución es separada del residuo gomoso, de color negro castaño, mediante una decantación. La solución es agitada con carbonato de sodio anhidro hasta que sea neutra, y luego filtrada. El disolvente es separado del filtrado y el residuo oleoso es recogido en metanol y cristalizado mediante la adición de agua. El (l)- ψ -2-metil-4-p-nitrofenil-5-dicloroacetamido-1,3-dioxano cristalino es obtenido en forma pura mediante la recrystalización del producto desde metanol diluido; p.f. 129-130° C; (α)_D²⁵ = -15° en etanol. Este producto tiene la siguiente fórmula



1951

forma (dl)- ψ Ejemplo 6.

4 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución que contiene 5 gramos de (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dibromoacetamidopropano-1,3-diol y 5 gramos de benzaldehida en 100 cm³ de dicloruro de etileno. La mezcla de reacción es estacionada durante 30 minutos a la temperatura ambiente bajo condiciones anhidras, y luego la solución es separada del residuo gomoso mediante una decantación. La solución es agitada con carbonato de sodio anhidro hasta que sea neutra y luego filtrada. El filtrado es evaporado hasta quedar seco y el residuo cristalino es recogido en metanol diluido y recristalizado desde el mismo. Mediante la recristalización desde metanol se obtiene el deseado (dl)- ψ -2-fenil-4-p-nitrofenil-5-dibromoacetamido-1,3-dioxano en forma pura. Este producto tiene la siguiente fórmula

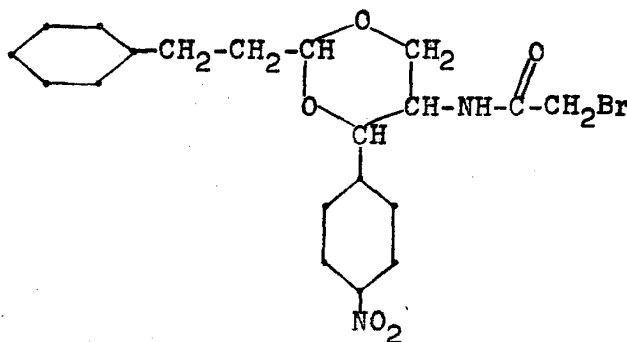
forma (dl)- ψ

198590-2



Ejemplo 7.

3 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución de 5 gramos de (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-bromoacetamidopropano-1,3-diol y 5 gramos de beta-fenilpropionaldehida en 150 cm³ de dicloruro de etileno. La mezcla de reacción es estacionada durante 30 minutos bajo condiciones anhidras a la temperatura ambiente y luego la solución es separada del residuo gomoso mediante una decantación. La solución es agitada con carbonato de potasio anhidro hasta que sea neutra, y luego filtrada. El filtrado es evaporado al vacío hasta quedar seco, y el residuo es recogido en etanol diluído y cristalizado desde el mismo. La recristalización del producto desde etanol brinda el deseado (dl)- ψ -2-fenetil-4-p-nitrofenil-5-bromoacetamido-1,3-dioxano en forma pura. Este producto tiene la siguiente fórmula



forma (dl)- ψ

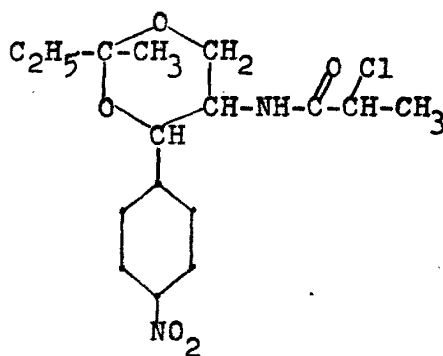
Ejemplo 8.

5 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución de 10 gramos de (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-alfa-cloroacetamidopropano-1,3-diol en 250 cm³ de metil etil cetona bajo condiciones anhidras a la temperatura ambiente. La mezcla es estacionada durante 30 minutos bajo condiciones anhidras y luego la solución es separada del residuo gomoso mediante una decantación. La solución es agitada con carbonato

198590



de sodio anhidro hasta que sea neutra, y luego filtrada. El filtrado es evaporado hasta quedar seco, y el residuo cristalino es recogido en etanol diluido y recristalizado desde esta solución. Mediante la recristalización desde etanol se obtiene el deseado (dl)- ψ -2-etil-2-metil-4-p-nitrofenil-5-alfa-cloropropionamido-1,3-dioxano en forma pura. Este producto tiene la siguiente fórmula

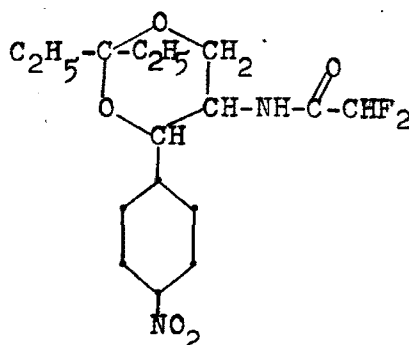


forma (dl)- ψ

Ejemplo 9.

4 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución de 10 gramos de (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-difluoroacetamidopropano-1,3-diol en 250 cm³ de dietil cetona bajo condiciones anhidras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es estacionada durante 30 minutos bajo condiciones anhidras y luego la solución es separada del residuo gomoso mediante una decantación. La solución es agitada con carbonato de sodio anhidro hasta que sea neutra, y luego filtrada. El filtrado es evaporado hasta quedar seco y el residuo cristalino es recogido en etanol diluido y recristalizado desde esta substancia. Mediante la recristalización desde etanol se obtiene el deseado (dl)-reg.-2,2-dietil-4-p-nitrofenil-5-difluoroacetamido-1,3-dioxano en forma pura. Este producto tiene la siguiente fórmula

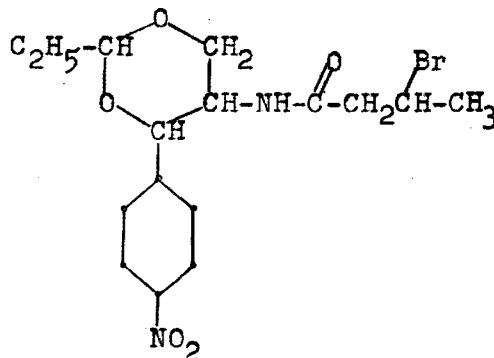
198590 - 2



forma (dl)-reg.

Ejemplo 10.

3 gramos de pentóxido de fósforo son agregados a una solución que consiste en 5 gramos de propionaldehida y 5 gramos de (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-beta-bromopropionamidopropano-1,3-diol y 150 cm³ de dicloruro de etileno. La mezcla de reacción es estacionada durante 30 minutos a la temperatura ambiente bajo condiciones anhidras y luego el líquido es separado del residuo gomoso mediante una decantación. La solución es agitada con carbonato de sodio anhidro hasta que sea neutra, y luego filtrada. El filtrado es evaporado hasta quedar seco y el residuo es recogido en metanol diluido y cristalizado desde el mismo. La recrystalización desde metanol diluido brinda el deseado (dl)- ψ -2-etil-4-p-nitrofenil-5-beta-bromopropionamido-1,3-dioxano en forma pura. Este producto tiene la siguiente fórmula

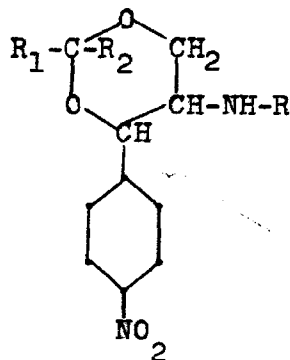
forma (dl)- ψ

198590-2

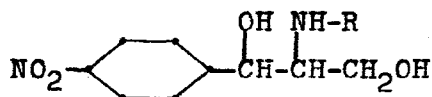


REIVINDICACIONES

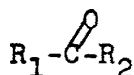
1. Un procedimiento para obtener un 1,3-dioxano compuesto correspondiente con la fórmula



que comprende hacer reaccionar un acilamido diol compuesto correspondiente a la fórmula



bajo condiciones anhidras en la presencia de un agente deshidratante con un compuesto de carbonilo correspondiente con la fórmula



donde R representa un radical acílico de ácido carboxílico alifático inferior halogenado y R₁ y R₂ son iguales o distintos y representan hidrógeno, radicales alcoilo inferiores, fenilo o fenalcoilo.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la reacción es efectuada en un medio compuesto por un exceso del compuesto de carbonilo.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la reacción es efectuada en la presencia de un disolvente orgánico anhidro inerte.

198590



4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el agente deshidratante es pentóxido de fósforo.-

5 5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el acilamido diol compuesto es (1)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol.

6. Un procedimiento de producir compuestos heterocíclicos.-

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

La presente Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 1-2 JUL. 1951
P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'A. de Eizaburu', written over a horizontal line.