

198591

P - 9068

Caso Nº 38064



1951

198591

-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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PARKS, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR ACETAMIDO DICLES".

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

Spencer
Parke Davis & Co.
Case No. 38,064

198591



JUL 1934

El presente invento se relaciona con haloacetamido dioles y con métodos para obtenerlos. Más en particular, el presente invento se relaciona con haloacetamido dioles correspondientes con la fórmula



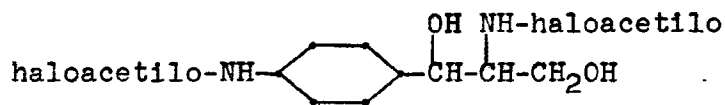
Resultará evidente a los expertos en la materia que los productos del presente invento y los materiales iniciales utilizados en su producción, pueden hallarse en las formas isoméricas estructurales o diastereoisoméricas además de hallarse en las formas isoméricas ópticas. El presente invento se relaciona con productos que tienen la forma diastereoisomérica pseudo. La expresión "pseudo", tal como se la emplea en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, es sinónima con la designación de "treo" que también es utilizada por los químicos cuando éstos se refieren a la forma diastereoisomérica particular bajo consideración. Los diastereoisómeros pseudo (los que se mencionan de aquí en adelante en forma abreviada como la forma ψ) son aquellos compuestos en los cuales los dos grupos de los átomos asimétricos de carbono que poseen la polaridad máxima se hallan a costados opuestos del plano de ambos átomos de carbono.

198591



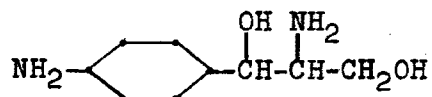
Debido a la dificultad de representar las formas diastereoisoméricas y las formas isoméricas ópticas en fórmulas gráficas, se empleará las fórmulas estructurales comunes en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, y se colocará una indicación por debajo de las fórmulas para designar la configuración estructural y óptica particular del compuesto. Cuando no se emplea ninguna designación óptica, debe quedar entendido que la fórmula ha de ser interpretada en su sentido genérico, es decir, como incluyendo los isómeros ópticos individuales levógiros y dextrógiros además de la mezcla racémica.

De acuerdo con el presente invento, se produce haloacetamido dioles correspondientes con la fórmula



forma ψ

mediante la haloacetilación directa o en etapas sucesivas de un amino diol correspondiente con la fórmula



forma ψ

La haloacetilación directa del amino diol compuesto, es decir, la introducción de dos grupos haloacetilo idénticos al mismo tiempo, es efectuada haciendo reaccionar al amino diol con un anhídrido haloacético a una temperatura baja. La reacción puede ser efectuada bajo condiciones anhidras o acuosas. Si se la efectúa bajo condiciones anhidras la temperatura debe ser mantenida por debajo de aproximadamente 60° C y debe evitarse el empleo de excesos grandes del

198591

-2 JUN 1954



agente acilante. En general, sólo es necesario calentar a la mezcla de reacción durante aproximadamente 10 minutos a entre 40° C y 50° C a fin de provocar la reacción. Cuando la reacción es efectuada bajo condiciones acuosas, es preferible emplear un catalizador alcalino tal como una sal de metal alcalino de un ácido orgánico o un bicarbonato o carbonato de un metal alcalino o alcalino-térreo.

Cuando se desea obtener dos grupos haloacetilo diferentes en los dos átomos de nitrógeno, la haloacetilación es efectuada en forma de etapas sucesivas. Este método también puede ser utilizado cuando los grupos haloacetilo son iguales, pero es por lo general más cómodo emplear el arriba descrito método de haloacetilación directa.

Al llevar a la práctica la haloacetilación en etapas sucesivas, es posible haloacetilar en primer término ya sea el grupo amínico aromático o alifático. Es preferible haloacetilar en primer término el grupo amínico aromático, debido a la relativa inestabilidad de los ψ -1-p-aminofenil-2-haloacetamidopropano-1,3-dioles. En la haloacetilación selectiva del grupo amínico aromático, se hace reaccionar al ψ -1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-diol con un anhídrido o halogenuro haloacético bajo condiciones acuosas en la presencia de a lo menos un equivalente de un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico u otro ácido similar. El producto que se obtiene es una sal de ácido mineral del ψ -1-p-haloacetamidofenil-2-aminopropano-1,3-diol. Para convertir este producto en el deseado ψ -1-p-haloacetamidofenil-2-haloacetamidopropano-1,3-diol, la sal es neutralizada y se hace reaccionar al compuesto de la base libre con un alcohol éster inferior de

198591



un ácido haloacético bajo condiciones anhidras. En general, la forma más conveniente es la de efectuar simultáneamente la etapa de neutralización y la de haloacetilación, disolviendo la sal del ácido mineral del ψ -1-haloacetamidofenil-2-aminopropano-1,3-diol en un disolvente orgánico anhidro tal como metanol, etanol, isopropanol u otro similar, que contiene a lo menos un equivalente de un alcóxido de metal alcalino, y tratando luego a la mezcla con un éster de alcohol inferior de un ácido haloacético. La temperatura que impera durante la primera etapa de haloacetilación es preferiblemente mantenida por debajo de aproximadamente 35° C, mientras que en la última etapa de haloacetilación puede emplearse una temperatura de hasta aproximadamente 100° C. Sin embargo, en la última etapa de haloacetilación se obtienen los mejores resultados cuando no se permite que la temperatura de la mezcla de reacción se eleve por encima de aproximadamente 35° C. En lugar de utilizar un alcohol éster de un ácido haloacético en calidad del agente acilante en la última haloacetilación, puede emplearse un halogenuro de haloacetilo o un anhídrido haloacético. En este caso la reacción es preferiblemente efectuada bajo condiciones anhidras a una temperatura relativamente baja. En caso deseado, también puede utilizarse el anhídrido bajo condiciones acuosas, preferiblemente en la presencia de un catalizador básico.

A fin de haloacetilar en primer término el grupo amínico alifático y luego el grupo amínico aromático, se hace reaccionar primero al ψ -1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-diol con un éster de alcohol inferior de un ácido haloacético bajo condiciones anhidras. La temperatura que impera

198591-2



durante la reacción no debe ser superior a 100° C. No es necesario emplear un disolvente, pero se lo puede utilizar en caso deseado. Algunos disolventes adecuados son el metanol, el etanol, isopropanol, acetato etílico y otros similares. La segunda etapa, que es la haloacetilación del ψ -1-p-aminofenil-2-haloacetamidopropano-1,3-diol, es efectuada haciendo reaccionar el antedicho compuesto con un anhídrido haloacético bajo las mismas condiciones empleadas para la haloacetilación directa de ambos grupos amínicos.

Los productos del presente invento son sustancias antibióticas valiosas. Son insípidos y se las puede administrar por vía bucal. Su carácter insípido es particularmente importante cuando se administra oralmente los productos a los niños o a pacientes incapaces de tragar cápsulas. El presente invento queda ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

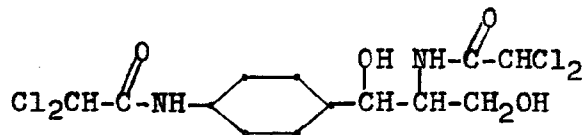
(a) 173 gramos de anhídrido dicloroacético son lentamente agregados a 33,3 gramos de (1)- ψ -1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-diol suspendidos en 750 cm^3 de acetato etílico. La temperatura se eleva a aproximadamente 50° C y se deja estacionar a la mezcla durante aproximadamente 10 minutos a esta temperatura. El disolvente es extraído por destilación al vacío y el residuo es lavado con éter de petróleo. El material insoluble es disuelto en un litro de acetona acuosa al 50%, y el pH de la solución es ajustado a 7 con una solución de hidróxido de sodio. La solución es estacionada durante una noche a 10° C y luego evaporada al vacío hasta quedar seca. El residuo es lavado con 200 cm^3 de agua y luego con éter de petróleo. El

198591

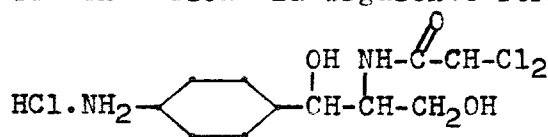
-2-



(1)- ψ -1-p-dicloroacetamidofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol bruto que se obtiene puede ser purificado, en caso deseado, mediante la recristalización desde etanol al 50%; p.f. 174-175° C; $(\alpha)_{28}^D = +10,92^\circ$ en alcohol absoluto. Este producto tiene la siguiente fórmula

forma (1)- ψ

(b) 8 gramos de (1)- ψ -1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-diol y 7 gramos de dicloroacetato méfílico son disueltos en metanol absoluto, y se hace refluir durante 15 minutos a la solución. El disolvente es extraído por destilación al vacío, el residuo es disuelto en 50 cm³ de etanol absoluto y acidificado con cloruro de hidrógeno alcohólico. El clorhidrato de (1)- ψ -1-p-aminofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol que se separa es recogido, lavado con éter anhidro y secado inmediatamente al vacío. El producto es bastante inestable y se funde a aproximadamente 100° C con descomposición. Tiene la siguiente fórmula

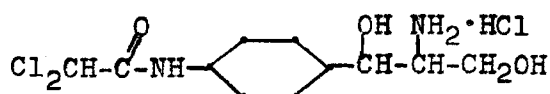
forma (1)- ψ

(c) 5,27 gramos de anhídrido dicloroacético son agregados lentamente a 15° C a una solución compuesta por 3,66 gramos de (1)- ψ -1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-diol, 25 cm³ de agua y 10 cm³ de ácido clorhídrico 2N, y la mezcla resultante es estacionada durante 15 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es extraída con éter, los extractos en éter son descartados y la fase acuosa es evaporada al vacío hasta quedar seca. El aceite viscoso

198591-2



residual es recogido en etanol absoluto, y la solución es acidificada con cloruro de hidrógeno alcohólico. Se agrega isopropanol a la mezcla y el etanol es extraído por destilación. El residuo es enfriado y el clorhidrato cristalino de (1)- ψ -1-p-dicloroacetamidofenil-2-aminopropano-1,3-diol es recogido. Este compuesto, que tiene la siguiente fórmula



forma (1)- ψ

puede ser purificado por recristalización desde una mezcla de etanol absoluto e isopropanol.

0,746 gramos de (1)- ψ -1-p-dicloroacetamidofenil-2-aminopropano-1,3-diol clorhidrato, disueltos en 25 cm³ de etanol absoluto, son agregados a una solución de 0,053 gramos de sodio en 25 cm³ de etanol absoluto, y el precipitado resultante de cloruro de sodio es extraído por filtración. Se agrega al filtrado 0,372 gramos de dicloroacetamido metílico, y la mezcla de reacción es estacionada a la temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente es extraído por destilación al vacío y el residuo es triturado con éter de petróleo. El (1)- ψ -1-p-dicloroacetamidofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol bruto es recogido y purificado por recristalización desde etanol acuoso; p.f. 174-175° C.

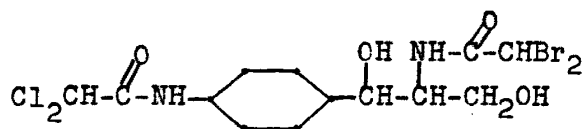
Ejemplo 2.

0,746 gramos de clorhidrato de (1)- ψ -1-p-dicloroacetamidofenil-2-aminopropano-1,3-diol (preparado en la forma descripta en el ejemplo 1 (c)) disueltos en 25 cm³ de etanol absoluto, son agregados a una solución de 0,053 gramos

198591-2



de sodio disueltos en 25 cm³ de etanol absoluto. El cloruro de sodio que se precipita es extraído por filtración y se agrega 0,6 gramos de dibromoacetato metílico al filtrado. La mezcla de reacción es calentada en un baño de vapor de agua durante 45 minutos y luego el disolvente es extraído por destilación al vacío. El residuo es lavado con éter de petróleo y el material insoluble, que consiste en (1)- ψ -1-p-dicloroacetamidofenil-2-dibromoacetamidopropano-1,3-diol es recogido. El producto que tiene la siguiente fórmula

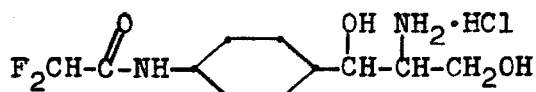
forma (1)- ψ

es un sólido cristalino blanco. Se lo puede purificar por recristalización desde etanol al 50%.

Ejemplo 3.

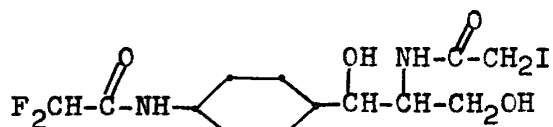
7,65 gramos de anhídrido difluoroacético son lentamente agregados con agitación a 10° C a una solución compuesta por 7,32 gramos de (1)- ψ -1-p-aminofenil-2-amino-propano-1,3-diol, 50 cm³ de agua y 20 cm³ de ácido clorhídrico 2N. La mezcla es estacionada a la temperatura ambiente durante 15 minutos, extraída con éter y los extractos de éter son descartados. La solución acuosa es evaporada al vacío hasta quedar seca y el residuo es recogido en isopropanol anhidro. Se extrae por destilación una pequeña cantidad del isopropanol, y el residuo es acidificado con cloruro de hidrógeno disuelto en isopropanol anhidro. El clorhidrato de (1)- ψ -1-p-difluoroacetamidofenil-2-amino-propano-1,3-diol que se separa es recogido y purificado por recristalización desde una mezcla anhidra de isopropanol y etanol. Este producto tiene la siguiente fórmula

198591



forma (1)-ψ

1,4 gramos de clorhidrato de (1)-ψ-1-p-difluoroacetamidofenil-2-aminopropano-1,3-diol en 25 cm³ de etanol absoluto son agregados a 0,11 gramos de sodio disuelto en 25 cm³ de etanol absoluto. El cloruro de sodio es extraído por filtración y el etanol es rápidamente evaporado desde la solución bajo presión reducida. El residuo es recogido en 20 cm³ de acetato etílico y la mezcla es refrigerada a 0° C. Se agrega en pequeñas porciones y con agitación, durante un lapso de 10 minutos, 0,5 cm³ de cloruro yodoacetílico. La mezcla de reacción es estacionada durante 30 minutos y luego evaporada al vacío hasta quedar seca. El residuo es lavado con ácido sulfúrico 0,1N y el (1)-ψ-1-p-difluoroacetamidofenil-2-yodoacetamidopropano-1,3-diol insoluble es purificado por varias recristalizaciones desde etanol acuoso. Este producto tiene la siguiente fórmula



forma (1)-ψ

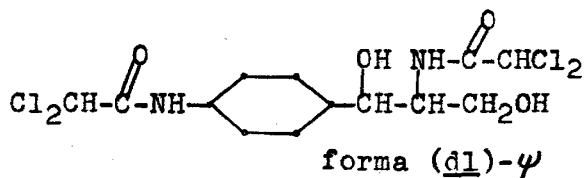
Ejemplo 4.

86 gramos de anhídrido dicloroacético son lentamente agregados con agitación a 16,7 gramos de (dl)-ψ-1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-diol en 400 cm³ de acetato etílico. Se permite que la temperatura de la mezcla de reacción se eleve hasta aproximadamente 40° C y se la mantiene en este nivel durante aproximadamente 10 minutos. El disolvente es extraído por destilación al vacío y el residuo es lavado con éter de petróleo. El material insoluble es

198591



recogido, disuelto en 500 cm³ de acetona acuosa al 50%, y el pH de la solución es ajustado a 7 con una solución de hidróxido de sodio. La solución es estacionada durante una noche a 10° C y luego evaporada al vacío hasta quedar seca. El residuo es lavado con agua, luego con éter de petróleo y finalmente secado. El (dl)- ψ -1-p-dicloroacetamidofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol bruto que se obtiene en esta forma es purificado por recristalización desde etanol acuoso. Tiene la siguiente fórmula



Los ψ -1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-dioles utilizados como materiales iniciales en la práctica del presente invento pueden ser preparados reduciendo los correspondientes ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-dioles. Por ejemplo, el (l)- ψ -1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-diol, que es empleado como el material inicial en los ejemplos 1 y 3, puede ser preparado de la siguiente manera:

Una mezcla que consiste en 25 gramos de (l)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol, 2,3 gramos de paladio sobre un catalizador de hidrogenación de carbón orgánico y 500 cm³ de metanol absoluto son colocados en un frasco de hidrogenación y agitados con hidrógeno gaseoso bajo una presión de 3,5 kg/cm². La reacción es muy exotérmica y en un lapso de 30 minutos se absorben 0,36 moles de hidrógeno. La mezcla es enfríada, el catalizador es extraído por filtración y el filtrado es evaporado al vacío hasta quedar seco. El residuo consiste (l)- ψ -1-p-aminofenil-2-aminopropano-1,3-diol, el que puede ser purificado por recristalización desde etanol al 50%; p.f. 134-136° C.

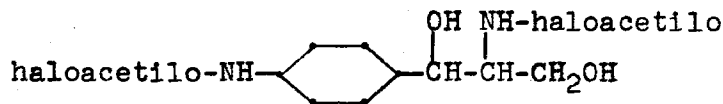
198591-2



REIVINDICACIONES

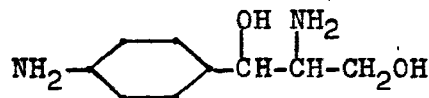
Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza del presente invento y la forma en que el mismo puede ser llevado a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un procedimiento para producir un haloacetamido diol compuesto correspondiente con la fórmula



forma ψ

que comprende haloacetilar un amino diol compuesto correspondiente con la fórmula



forma ψ

ya sea directamente o en etapas sucesivas.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el amino diol compuesto con un anhídrido haloacético a una temperatura menor que aproximadamente 60° C.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el amino diol compuesto con un anhídrido o halogenuro haloacético bajo condiciones acuosas en la presencia de a lo menos un equivalente de un ácido mineral, neutralizar la sal de ψ -1-p-haloacetamidofenil-2-amino-propano-1,3-diol que se obtiene y hacer reaccionar a la obtenida base libre con un éster, anhídrido o halogenuro ácido de un ácido haloacético.

198591 -2



4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el amino diol compuesto con un éster de alcohol inferior de un ácido haloacético bajo condiciones anhidras, y hacer reaccionar al obtenido ψ -1-p-aminofenil-2-haloacetamidopropano-1,3-diol con un anhídrido haloacético a una temperatura menor que aproximadamente 60° C.

5. Un procedimiento de preparar acetamido dioles.

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

Esta Memoria consta de trece hojas escritas por una sola cara.

Madrid, -2 JUL 1951

P. A.

Alfredo de Cizaburu
Por Poder