

199584



**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL TREC-1-P.NITROFENIL-2-AMINO-1,3-PROPANODIOL", a favor de la firma italiana, FARMACEUTICI ITALIA, de Milán (Italia), 18, Vía F. Turati.

- . -

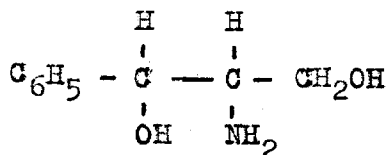
MEMORIA DESCRIPTIVA

El 1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol, a continuación llamado brevemente "FAP", resulta sumamente interesante desde el punto de vista farmacéutico, constituyendo el intermedio diario fundamental de la síntesis del cloroanfenicol (D-(-)-trec-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol) que se consigue mediante N-dicloroacetilación del FAP nitrado en "para".

5.

Como sea que el FAP presenta dos átomos de carbono contiguos asimétricos, existe el mismo en dos formas diaestereoisómeras, es decir, la cis, o éritro, o regular

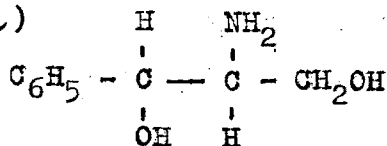
10.



y la

15.

trans, o trec, o pseudo (ψ)





de las cuales sólo la forma treo resulta directamente utili
zable para llevar a cabo la síntesis del cloroanfenicol.

5. Por lo tanto, resultan posibles, para cada uno de los diaestereoisómeros treo y éritro, tres formas: la racé
mica, levógira y dextrógira; por consiguiente, si en la pre
sente descripción y en las reivindicaciones que siguen no hay indicación contraria, queda entendido que el nombre quí
mico genérico señala, sea la mezcla, o sea cada una de todas las formas posibles. Por ejemplo, por 1-fenil-2-amino-1,3-pro
panodiol ha de entenderse, ya sea el diaestereoisómero treo, ya sea el éritro, ya sea su mezcla, ya sea de cada uno de estos isómeros: la forma racémica, o levógira, o dextrógira; por treo-1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol se entiende luego, sea la forma racémica, sea la forma levógira, ya sea la dextrógira.
- 10.
- 15.

- Mientras que con la síntesis del FAP al partir del ácido d-amino-beta-hidroxi-beta-fenilpropiónico (fenilserina), según la solicitud de patente italiana Nº 7934/49 se obtiene solamente el isómero treo, es obtenida con otros procedimien
20. tos la mezcla de los dos diaestereoisómeros, cuya forma éri
tro debe ser convertida en la forma treo mediante operaciones subsiguientes que forman el objeto de otras patentes recientes.

- Según los procedimientos conocidos hasta el presente, es obtenido el treo-p.nitro-FAP por medio de nitración, bajo condiciones convenientes, del FAP triacilado, particularmente del triacetato, desde luego, operando sobre su forma treo.
- 25.

- Ahora bien, se ha encontrado que, para efectuar la nitración, no resulta indispensable proteger por la acilación todos los grupos reaccionales, formando por ejemplo, el tria
- 30.

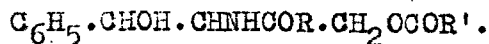


cetato, con tal que se lleve a cabo dicha nitración en condiciones convenientes sobre los derivados -O,O-diacílicos, habiéndose encontrado, además, que estos últimos pueden obtenerse por tratamiento de los compuestos N,O-diacilados

5. con sustancias de deshidratación en presencia de disolventes orgánicos. En este caso, se obtenido del FAP N,O-diacilado, sea de la serie éritro, sea de la serie treo, sea de una mezcla de los dos diaestereoisómeros, como producto reaccional, solamente el FAP O,O-diacilado de la serie treo. En
10. otras palabras, durante la transmigración del grupo acilo de N, en O, se va produciendo simultáneamente la inversión de la forma éritro, eventualmente presente, en la forma treo.

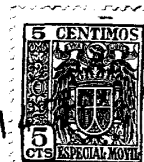
Naturalmente, en los términos del presente invento, los derivados N,O-diacílicos son aquellos de los que un grupo acílico está unido al N, siendo unido el otro grupo acílico al hidroxilo del alcohol primario, como se pone de manifiesto por la siguiente fórmula general:

- 15.



Por consiguiente, constituye el objeto de la presente invención, un procedimiento para la preparación del treo-1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol, esencialmente caracterizado por el hecho de que el 1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol N,O-diacilado, ya sea de la serie éritro, ya sea de la serie treo, o sea, como mezcla de los dos diaestereoisómeros, es transformado, primero, en treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol O,O-diacilado mediante un tratamiento con dos agentes de deshidratación, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a temperaturas comprendidas entre 0 y 80° C., y que el derivado treo O,O-diacílico, así obtenido, eventualmente después de separación, es nitrado a temperaturas inferiores

- 20.
- 25.
- 30.



a 0° C., y seguidamente a la subsiguiente saponificación en treo-1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol.

Siempre conforme al invento se utiliza, con preferencia, como agente deshidratante, SOCl_2 , PCl_5 , POCl_3 ; y como disolventes orgánicos inertes, hidrocarburos, hidrocarburos clorurados, etc., de preferencia benzol, o cloroformo, siendo la única condición que dichos disolventes sean prácticamente inmiscibles con agua, puesto que se ha encontrado, contrariamente a toda previsión, que al satisfacer esta condición, el clorhidrato queda en la fase orgánica.

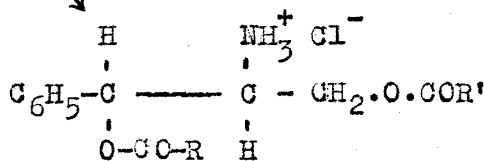
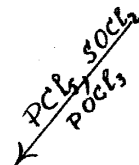
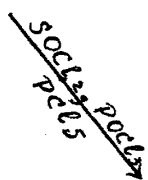
Finalmente, según el presente invento, es efectuada la nitración del derivado O.O-diacílico con ácido nítrico fumante, o ácido nitrosulfúrico, exentos de ácido nitroso, mientras que la saponificación del producto de nitración puede efectuarse, sea directamente sobre el 1-p.nitro-fenil-2-amino-1,3-propanodiol O,O-diacilado, por simple dilución de la mezcla de nitración con agua y calentamiento a 60-100° C, sea por tratamiento en caliente con ácidos minerales diluídos del 1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol N,O-diacilado obtenido por extracción con disolventes apropiados de la mezcla de nitración después de haberlo diluído con agua helada y llevado a un pH de entre 7 y 8.

El procedimiento según el invento es ilustrado por el esquema reaccional siguiente:

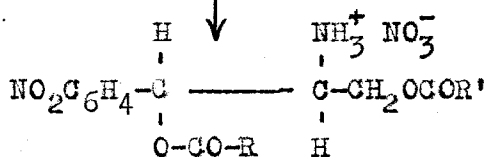


éритро

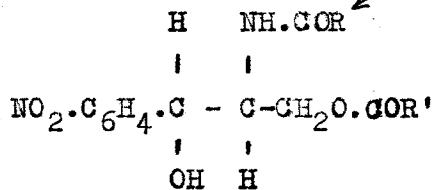
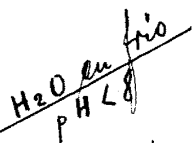
трео



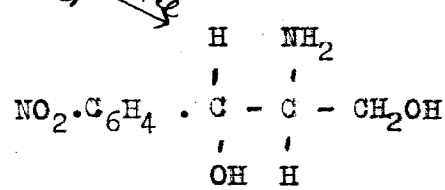
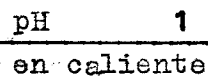
трео



трео



трео



трео

R, R' = alcoilos (iguales o distintos)



A continuación se facilitan, a título ilustrativo, pero no limitativo, ejemplos de ejecución del procedimiento según el invento, basados en el empleo de diacetatos como derivados acílicos, siendo limitados los ejemplos 1-3 a la preparación de treo-0,0-Diacetatos.

EJEMPLO 1.

50 g de treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol-N,0-diacetato son suspendidos en 100 cm³ de cloroformo. Se añaden 50 g. de PCl₅, enfriando de manera que la temperatura no exceda de 50° C. Se mantiene a 50° C. durante 30' y, seguidamente, a 85° C. durante ulteriores 30', vertiendo, finalmente, bajo agitación enérgica en una solución de 100 g de carbonato de sosa en 500 cm³ de agua a 15-20° C. Se filtra y se separa la capa clorofórmica, que seguidamente es evaporada hasta el comienzo de su cristalización. Después de enfriamiento se filtra y se lava con acetona. Se obtiene el clorhidrato de treo-1-fenil-1,3-diacetoxi-2-aminopropano (1,1-diacetoxi-1-fenilisopropilamina), del punto de fusión 160-162° C. que, cristalizado de metanol, funde a 164-165° C. En la análisis se encuentra: C = 54.38%, H = 6.38%, Cl = 12.13%, N (amínico, según van Slyke) = 5.3%. Para C₁₃H₁₇O₄N.HCl se calcula: C = 54.26%, H = 6.31%, Cl = 12.32%, N = 4.9%. El compuesto da un benzoato del punto de fusión 141-142° C., el cual, saponificado según Kunz, suministra el treo-1-fenil-2-benzamino-1,3-propanodiol, lo cual demuestra que el compuesto en cuestión constituye verdaderamente el clorhidrato de treo-1-fenil-1,3-diacetoxi-2-amino-propano.

EJEMPLO 2.

50 g de treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol-N,0-diacetato son suspendidos en 100 g de benzol. Se añade 16 cm³ de



SOCl₂ enfriando en agua, dejando luego a temperatura ambiente durante 3 horas. Si se procede, seguidamente, como se indica en el Ejemplo 1, se obtiene el mismo clorhidrato con un punto de fusión de 160-162° C.

5.

EJEMPLO 3.

Operando como en el ejemplo 1, o 2, pero con el eritro-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol-N,O-diacetato, siempre se obtiene el clorhidrato de la serie treo, punto de fusión 160-162° C.

10.

EJEMPLO 4.

1 parte de clorhidrato de la treo-1,1'-diacetoxi-1-fenil-isopropilamina, obtenido según uno de los ejemplos anteriores, es adicionada en pequeñas porciones a 10 partes de ácido nítrico d = 1.52, exento de ácido nitroso, manteniendo la temperatura entre -5° y -10° C. Después de 15' se vierte en 3 partes de hielo, alcalinizando con carbonato de sosa hasta un pH de entre 7 y 8 y se extrae con acetato de etilo. Por evaporación de la solución va cristalizándose el treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol-N,O-diacetato con un punto de fusión de 140-145° C., el cual recristalizado de acetato etílico, pasa a un punto de fusión de 162-163° C.

15.

20.

A 10 g. de treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol N,O-diacilado, obtenido según se expone arriba, se adiciona 100 cm³ de ácido clorhídrico-2N, calentando durante 2.5 horas a 90° C. La solución obtenida es concentrada bajo el vacío, alcalinizando a un pH de entre 10 y 11 con sosa cáustica.

25.

Se obtiene por cristalización el treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol; punto fusión 139.140° C.

Resulta posible, sin dificultad alguna, para la nitración, reemplazar las 10 partes de ácido nítrico indicadas por

30.

199584



10 partes de ácido nitrosulfúrico ("ácido mezclado"), exento de ácido nitroso. Asimismo se puede saponificar directamente el extracto de acetato etílico sin practicar la cristalización.

5.

EJEMPLO 5.

1 parte de clorhidrato de la treo-1,1'-diacetoxi-1-fenil-isopropilamina, obtenido con arreglo a uno de los ejemplos 1 a 3, es nitrada con 3 partes de ácido nítrico, o ácido nitrosulfúrico ("ácido mezclado"), como en el ejemplo 4. La mezcla de nitración es diluida con 20 partes de agua y calentada a 100° C. durante dos horas. Se descolora con carborrafina y se neutraliza con carbonato sódico. Se concentra bajo el vacío después de haber llevado a un pH de 3 con HCl. Se alcaliniza con sosa cáustica a un pH de 10 y se lleva a cabo la extracción mediante acetato etílico.

10.

15.

Por evaporación de la solución se obtiene el treo-1-p-nitro-fenil-2-amino-1,3-propanodiol que presenta un punto de fusión de 138-139°C.

EJEMPLO 6.

1 parte de 1'1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol-N,0-diacetato, treo o éritro, o una parte de una mezcla de los dos diaestereoisómeros, es tratada con PCl₅ y SOCl₂ en solución clorofórmica como se expone en los ejemplos 1 o 2. Sin separar el clorhidrato de la treo-1,1'-diacetoxi-1-feniliso-
pripilamina que se ha formado, se concentra la solución clorofórmica y, seguidamente, es nitrado, saponificándose como se describe en el ejemplo 4, o en el ejemplo 5. Se obtiene el treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol, presentando el p.f. 138-139° C.

20.

25.

30.

La invención, dentro de su esencialidad, podrá ser



llevada a la práctica en otras variantes de ejecución que las indicadas a título de ejemplo en la descripción, empleando los medios, temperaturas y proporciones más adecuados a cada caso: por quedar todo é^llo comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

5.

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente italiana N^o PV 4087/50, depositada en 28 de noviembre de 1950, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

10.

1^a.- Procedimiento para la preparación del treo-1-p. nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol, caracterizado por el hecho de que el 1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol N,0-diacilado, sea de la serie é^litro, sea de la serie treo, o sea como mezcla de los dos diaestereoisómeros, es transformado, primero, en clorhidrato del treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol 0,0-diacilado por tratamiento con agentes deshidratantes en presencia de un disolvente orgánico inerte, y que el clorhidrato del treoderivado 0,0-diacílico, así obtenido, eventualmente después de previa separación, es nitrado a temperaturas inferiores a 0^o C., después de lo cual la mezcla de nitración es sometida a la saponificación en treo-1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol.

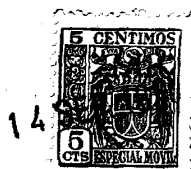
15.

20.

25.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se emplea como disolventes orgá

199584



nicos inertes, compuestos prácticamente inmiscibles con agua tales como los hidrocarburos, o los hidrocarburos clorurados, de preferencia, benzol o cloroformo.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza, como agentes deshidratantes, de preferencia, el $SOCl_2$, el PCl_5 , el $POCl_3$, trabajando a temperaturas comprendidas entre 0 y 80° C.

10. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la nitración es efectuada con ácido nítrico fumante o con ácido nitrosulfúrico ("ácido mezclado"), exentos de ácido nitroso.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la saponificación es efectuada directamente sobre la mezcla resultante de la nitración, mediante dilución con agua y calentamiento a 60-100° C.

20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se diluye la mezcla de nitración con agua helada, se alcaliniza a un pH de entre 7 y 8; se extrae, de preferencia, con acetato de etilo, y se saponifica el producto extraído con ácidos minerales diluidos en caliente

7ª.- Procedimiento para la preparación del *treo-1-p. nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol*.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de diez hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de un juego de documentación.

Madrid, a 14 de septiembre de 1951.-

FARMACEUTICI ITALIA,

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. E.