

201177



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N 201177

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS TREC-1-P.NITROFENIL-2-ACILAMINO-1,3-PROPANDIOLES", a favor de la firma italiana, S.A. FARMACEUTICI ITALIA, de Milán (ITALIA).

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Los N-acil-derivados del trec-1-p-nitrofenil-2-acilamino-1,3-propandiol son sustancias que ofrecen interés químico y farmacéutico, particularmente el D-(-)-trec-1-p-nitrofenil-2-diclorogcetamino-1,3-propandiol, que constituye el clo-roanfenicol, el antibiótico bien conocido activo contra los microorganismos responsables de las fiebres tifoideas, y además, contra las bacterias grampositivas y gramnegativas.

10. En la solicitud de patente italiana Nº 4087/50 se reivindica una nueva modalidad de síntesis del trec-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propandiol, basada en la migración N ---- O del grupo acílico de los l-fenil-2-amino-1,3-propandioles N,O-diacilados, obtenida, por ejemplo, mediante $SOCl_2$, o PCl_5 , y en la subsiguiente nitración de los clorhidratos O,O-diacílicos, así obtenidos, seguida por un hidrólisis de los grupos acílicos.

15.

201177



5. Se ha encontrado ahora que, en el caso de los treo derivados, dicha migración puede realizarse, asimismo, mediante un tratamiento con soluciones de ácido clorhídrico en un disolvente anhidro y que, si se lleva los derivados O,O-diacilicos, así obtenidas, a un pH más elevado que 7, la migración tiene lugar en el sentido opuesto.

10. En este caso, se obtiene de nuevo los derivados N,O-diacilicos si el pH está comprendido entre 7 y 8, mientras que a un pH superior a 8 hay una saponificación parcial que conduce a los derivados N-monoaacilicos. A base de estas afirmaciones ha sido desarrollado el procedimiento según el presente invento para la preparación de los treo-l-p-nitrofenil-2-acilamino-1,3-propandioles, particularmente, del derivado N-dicloroacético que, como ya se ha dicho, ofrece un interés terapéutico especial.

15. Según la presente invención, se transforma, primero, los treo-l-fenil-2-acilamino-3-aciloxi-l-oles en los treo-l-fenil-1,3-diaciloxi-2-aminopropanes clorhidratos correspondientes, mediante un tratamiento a temperaturas comprendidas entre 0 y 30°C, con ácido clorhídrico disuelto en un disolvente anhidro (metanol, etanol, éter etílico, dioxano, acetona, ácido acético, etc.) y, seguidamente, se nitrifica los clorhidratos O,O-diacilicos, así obtenidos, a temperaturas inferiores a 0°C. con ácido nítrico fumante, o con ácido mezclado, exentos de ácido nitroso, después de lo cual se somete los p-nitroderivados que de éllo resultan a la migración a la posición N de un grupo acilico, y a la saponificación al calina simultánea del grupo acilico que ha quedado en posición O.

30. En particular, según el invento, pueden efectuarse

201177



dichas migración y saponificación parcial, directamente, sobre la mezcla de nitración, previamente diluida, o después de la separación del nitroderivado diacílico, alcalinizando a un pH superior a 8, a temperaturas comprendidas entre 0 y 40°C., eventualmente en presencia de un disolvente orgánico miscible con agua, tal como un alcohol y una cetona alifáticos, o un éster cíclico, por ejemplo, el dioxano.

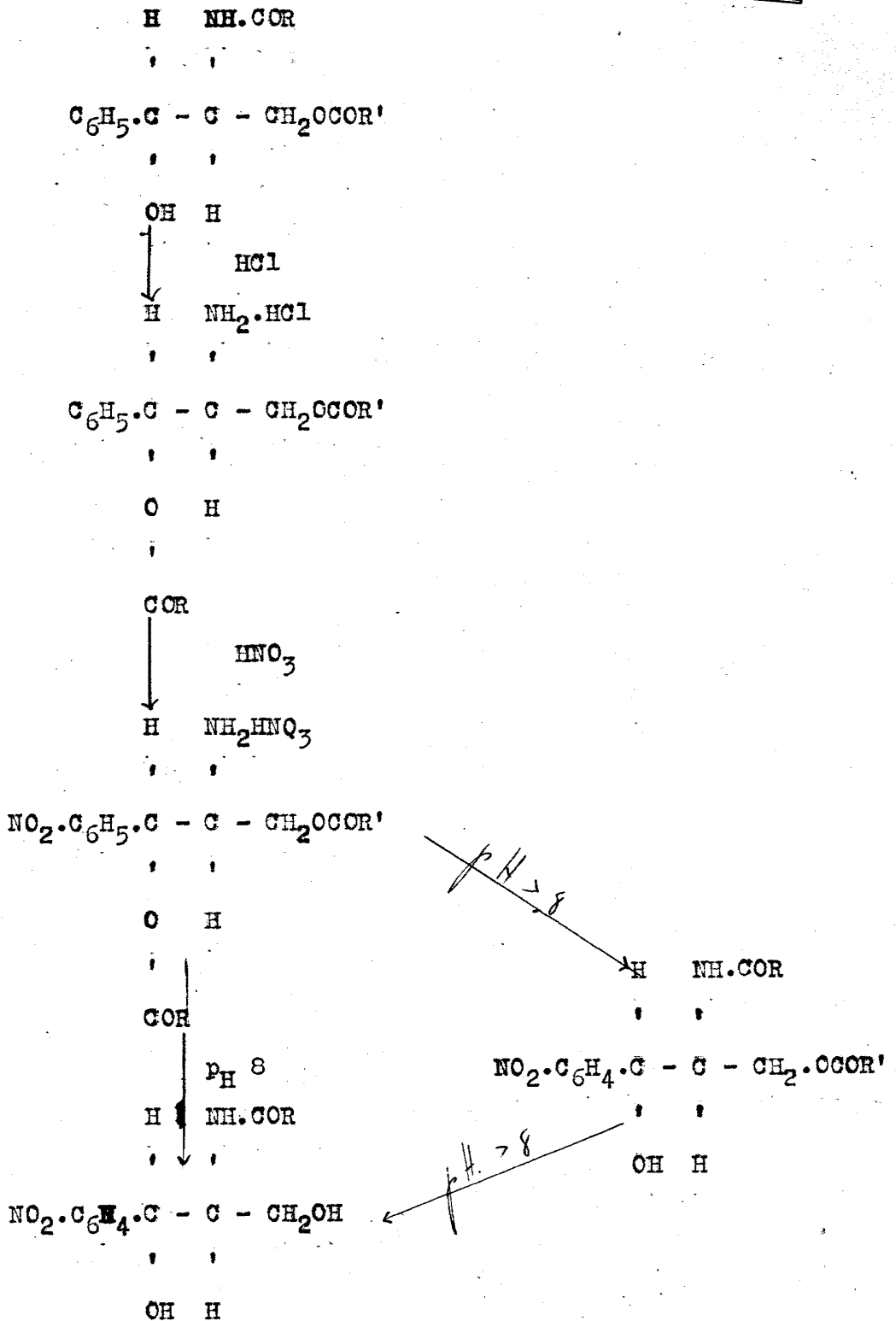
5.

De la mezcla final de reacción es extraído el producto, si no se separa por cristalización, con un conveniente disolvente no miscible con agua (acetato etílico, cloroformo, éster etílico, etc.

10.

El procedimiento según el invento es ilustrado por el esquema de reacción siguiente:

201177



R,R' = alcoilo, haloalcoilo (iguales o diferentes).

201177

28 Dic 1956



5. Como sea que el treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol y sus derivados contienen dos átomos de carbono asimétricos, pueden existir en forma racémica, levógira, o dextrógira. Queda, no obstante, entendido que en la presente descripción y en las reivindicaciones anexas, si no hay indicación específica, se refiere tanto a la forma racémica como a las formas levógira y dextrógira.

A título ilustrativo y no limitativo se facilitan a continuación ejemplos del invento.

10. EJEMPLO 1.

15. 50 g de treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol N,O-diacetato son disueltos en 200 cm³ de etanol anhidro y 50 cm³ de dioxano anhidro. Se adicionan 35 cm³ de HCl gaseoso disuelto en etanol anhidro, a un 30 por ciento en volumen, y se deja en reposo durante una noche. Se diluye con 1000 cm³ de éter y se separa por filtración el clorhidrato del treo-1-fenil-1,3-diacetoxi-2-aminopropano obtenido, F. 164-165°C. El análisis del compuesto da C = 54.38%

20. 50 g de dicho clorhidrato son adicionados en pequeñas porciones a 500 g de ácido nítrico fumante, exento de ácido nítrico, manteniendo la temperatura a -10°C. Al cabo de 15' se vierte en 1500 g de hielo, se alcaliniza con carbonato de sosa hasta un pH entre 7 y 8 y se extrae con acetato de etilo. Por evaporación de la solución se hace cristalizar el treo-1-p.nitrofenil-2-acetamino-3-acetoxipropan-1-ol, el cual se hace recrystalizar del mismo disolvente (F. 162-163°C.)

25. 50 g de dicho compuesto son disueltos en 700 cm³ de acetona, se enfría a 0°, se adiciona 250 cm³ de sosa cáustica normal y se deja en reposo durante 2 horas a 0°C.

30. Se neutraliza cuidadosamente el exceso de sosa y se

201177 200



evapora la acetona bajo vacío; de este modo se separa por cristalización el treo-1-p.nitrofenil-2-acetamino-1,3-propan diol, F. 164-165°C.

EJEMPLO 2.

5. 50 g de treo-1-fenil-2-dicloroacetamino-3-dicloroace
toxi-propan-1-ol son disueltos en 50 cm³ de dioxano anhidro;
se adicionan 400 cm³ de éter anhidro y, seguidamente, 50 cm³
de HCl gaseoso disuelto en éter anhidro a un 15 por ciento en
10. volumen. Al cabo de 6 horas se separa filtrando, el clorhídra
to del treo-1-fenil-1,3-dicloroacetoxi-2-amino-propano que es
recristalizado de etanol; F. = 159-160°C.

15. 50 g de dicho clorhidrato son nitrificados como en
el ejemplo 1; se vierte la mezcla de nitración en 2500 g de
hielo y, manteniendo la temperatura a 0°C, se lleva a un pH
= 10 con sosa cáustica; se diluye con acetona hasta disolu
ción y se mantiene a 0°C durante unas cuantas horas. Seguida
mente se neutraliza con ácido clorhídrico, se separa por eva
poración la acetona en el vacío, se extrae con acetato etili
co, y se hace cristalizar de esta solución el treo-1-p.nitro
20. fenil-2-dicloroacetamino-1,3-propandi ol que, recristalizado
de agua, funde a 149-150°C.

EJEMPLO 3.

25. Si se procede como en el Ejemplo 2, pero trabajando
con el D-treo-1-fenil-2-dicloroacetamino-3-dicloroacetoxipro
pan-1-ol, se obtiene el D-treo-1-fenil-1,3-dicloroacetoxi-2-
-aminopropano clorhidrato y, seguidamente, el D-treo-1-p.ni
trofenil-2-dicloroacetamino-3-dicloroacetoxipropan-1-ol:
F. 108-110°C; (alfa)_D = + 20,1 (etanol; c = 4,98) y, finalmen
te, el D -treo-1-p.nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propan
30. diol, F. 149-150°C; (alfa)_D = +19° (etanol; c = 5); (alfa)_D =

201177

28



-25,5° (acetato de etilo).

5. La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes que no alteren la esencia de las reivindicaciones, empleando las proporciones, tiempos y temperaturas más adecuados a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu del invento.

N O T A

10. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente italiana depositada el día 12 de enero de 1951, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

15. 1ª.- Procedimiento para la preparación de los treo-1-p-nitrofenil-2-acilamino-1,3-propandioles, caracterizado por que se transforma, primero, treo-1-fenil-2-acilamino-3-aciloxi-propan-1-oles en los treo-1-fenil-1,3-diaciloxi-2-aminopropanos clorhidratos correspondientes, por tratamiento a temperaturas comprendidas entre 0° y 30°C. con ácido clorhídrico gaseoso, disuelto en un disolvente anhidro, y porque los clorhidratos 0,0-diacilicos, así obtenidos, son nitrados a temperaturas inferiores a 0°C. y, seguidamente, sometidos a la migración a la posición N de uno de los grupos acilicos, y a la saponificación simultánea del grupo acilico que ha quedado en la posición O.

20. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la mezcla resultante de la nitración, previa

25.

201177

28



mente diluida, o los derivados diacilicos obtenidos de la misma, son sometidos a la arriba indicada migración y saponificación parcial a temperaturas comprendidas entre 0 y 40° C., alcalinizando a un pH más elevado que 8, eventualmente en presencia de un disolvente orgánico, miscible con agua.

5.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se utiliza como disolvente anhidro metanol, etanol, éter etílico, dioxano, acetona, ácido acético, etc., y como disolvente orgánico miscible con agua, se emplea un alcohol o una cetona alifáticos, o un éter ciclico tal como el dioxano.

10.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la nitración es efectuada con ácido nítrico fumante o con ácido mixto (ácido sulfúrico y ácido nítrico) exentos de ácido nitroso.

15.

5ª.- Procedimiento para la preparación de los treo-1-p-nitrofenil-2-acilamino-1,3-propandioles.

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

20.

Madrid, a 28 de diciembre de 1951.

S.A. FARMACEUTICI ITALIA.

D.a. JAIME SERN