

PK 265322

- 1 -



265322

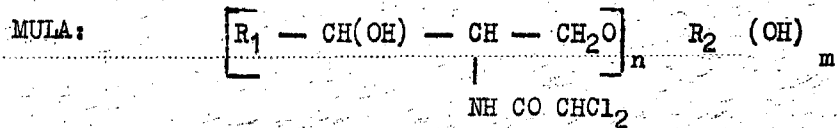
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por veinte años en España, por "PROCESO DE PREPA-

RACION DE UN ESTER Y DE UNA SAL ESTERICA DE LA FOR-



a favor de

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

domiciliado en WILMINGTON 98, Delaware (EE.UU.)

INVENTOR: Edward C. HERMANN, de nacionalidad norteamericana.

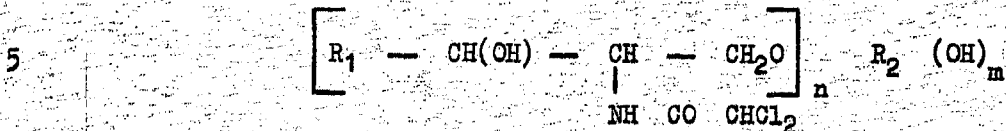
PRIORIDAD: Sol. Pat. EE.UU. No. 12.258 del 2-3-60



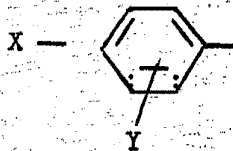
255322

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos, composiciones y procesos para preparación y uso de los mismos.

De acuerdo con la invención, se proporcionan ésteres de la fórmula general



en la que R₁ es un grupo fenilo de fórmula



en la que X es alquilsulfonilo inferior, halógenalquilsulfonilo conteniendo 1 a 2 átomos de carbono, alquilsulfinilo inferior,

15

alquilmercapto inferior; azidosulfonilo, sulfamilo o un grupo alquil-sulfamilo mono- o di-inferior, e Y es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; y, en la primera fórmula, R₂ es un radical amilo monobásico, ^{orgánico} en cuyo caso n es 1 y m es 0, o un radical acilo orgánico dibásico, en cuyo caso n es 1 y m es 1, o n es 2 y m es 0.

20

Cuando R₂ es un radical monoacilo de un ácido orgánico dibásico, se proporcionan también, de acuerdo con la invención, sales de los semiésteres, especialmente sales de amonio, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, cinc, estroncio, cobalto, aluminio, manganeso o hierro.

25

Por ejemplo, R₂ puede ser un radical de un ácido dibásico de fórmula Z(COOH)₂ en la que Z es fenileno o un radical hidrocarburo alifático divalente que contiene 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 5 y especialmente de ácido succínico; particularmente preferidos son aquellos compuestos en los que R₂ es succinilo monosódico, o acetilo o propionilo.

R₁ es preferiblemente p-sulfamil fenilo, p-metilsulfonil fenilo o p-trifluorometilfenilo.

También se proporcionan, de acuerdo con la invención,



265322

composiciones en polvo terapéuticamente activas y solubles en agua, que comprenden un excipiente medicinal sólido y soluble en agua y un éster de propanodiol o sus sales tal como se mencionan anteriormente, y soluciones acuosas y atóxicas de los mismos.

5

Los compuestos pueden prepararse mediante acilación del apropiado 2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol 1-sustituido, con un agente acilador derivado del adecuado ácido mono- o dibásico.

10

Los materiales iniciales fenil-2-(alfa, alfa-dicloroacetamido)-1,2-propanodiol, portadores de azufre, son compuestos conocidos que se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses Nos. 2.680.120, 2.680.135 y en el J. Am. Chem. Soc. 47 5475 y 75 4330.

15

Como se comprenderá, los propanodiolos pueden existir en varias formas isómeras ópticas. Esta invención se refiere principalmente a composiciones que contienen los tres-enantiómeros terapéuticamente activos y sus racematos. Cuando no aparece ninguna anotación con una fórmula estructural o con un nombre químico, la fórmula o nombre deberán interpretarse en su sentido genérico, es decir, no sólo la mezcla sin resolver sino también los isómeros y racematos individuales.

20

25

Prefekidos agentes aciladores son, por ejemplo, el ácido o anhídrido acético, haluros o cianuro de propionilo o ácido tiopropiónico para los ácidos monobásicos, y un anhídrido del ácido dibásico, usando el método Schotten Baumann para un anhídrido cíclico, o una mezcla de ácido libre y cloruro equilibrada en el medio de la reacción para ácidos dibásicos superiores que no forman fácilmente anhídridos cíclicos.

30

Entre los medios de reacción líquidos adecuadamente útiles para la preparación de estos compuestos, figuran la dimetilformamida y bases orgánicas terciarias, por ejemplo la trietilamina,

265322



5 trimetilamina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, quinolina, piridina y mezclas de ellas. También pueden emplearse hidróxidos metálicos alcalinos y carbonatos y bicarbonatos metálicos alcalinos en disolventes acuosos o no acuosos. El medio preferido, especialmente para la formación de los ésteres de ácidos monobásicos, es la dimetilformamida, con o sin un aceptor ácido, tal como piridina. El uso de dimetilformamida sola se considera particularmente significativo, puesto que es el primer ejemplo notificado de la formación de un éster en un medio como la dimetilformamida sin la presencia de un aceptor ácido. La piridina anhidra da también muy buenos resultados.

10

La temperatura a que puede efectuarse el proceso no es particularmente crítica. Un orden de 0 a 200°C aproximadamente, es satisfactorio. Cuando se use dimetilformamida, una temperatura de 10 a 50° aproximadamente, es especialmente ventajosa.

15

Unas cantidades equigramomoleculares de los reactivos son satisfactorias, pero, naturalmente, puede emplearse algún exceso de uno u otro reactivo principal. Cuando el medio de la reacción es un material neutro, tal como dimetilformamida, al efectuar la reacción es conveniente neutralizar el ácido liberado con cualquier base adecuada, tal como hidróxido sódico, antes de proseguir con el aislamiento.

20

El producto final puede recuperarse del medio de la reacción por algún método adecuado, tal como la concentración bajo reducida presión y/o por dilución con agua, con acidificación si se desea, en cuyo caso el producto puede separarse por filtración o por extracción con un adecuado agente tal como el acetato de etilo, alcohol N-butílico o nitrometano, seguido de evaporación del disolvente.

25

Los reactivos pueden introducirse en el proceso en cualquier orden o simultáneamente.

30



5322

Los compuestos de esta invención son útiles como agentes farmacológicos y muestran una particular actividad contra infecciones bacterianas y organismos de Ricketts, incluyendo por ejemplo la neumonía neumocócica. Los compuestos, aisladamente, juntos o con otros ingredientes activos, pueden combinarse con excipientes farmacológicos sólidos o líquidos y formularse en forma de tabletas, paquetes de polvos o cápsulas, o disolverse en adecuados disolventes para administración oral o parentérica. Los compuestos, especialmente los ésteres de acétilo y propionilo, poseen grados de absorción muy elevados, que son del 150% y más elevados que los compuestos del arte anterior estrechamente relacionados.

Excipientes medicinales adecuados, solubles en agua y sustancialmente atóxicos son, por ejemplo, la lactosa, azúcar, maltosa, glucosa, sacarosa, etc. Las composiciones que contienen tal excipiente son particularmente útiles para su administración a animales de sangre caliente utilizando como vía el agua que beben, pues el excipiente estimula al animal a ingerir más agua y simplifica la preparación de un elixir. Además, pueden prepararse composiciones adecuadas para formar soluciones acuosas combinando el éster del ácido en polvo y seco y una cantidad equivalente de una base seca tal como bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato cálcico e hidróxido cálcico, y, si se desea, un excipiente soluble en agua.

Fácilmente pueden prepararse soluciones claras y neutras de las composiciones de esta invención. Tales soluciones son excepcionalmente adecuadas para su administración por varios medios a animales de sangre caliente para el control de enfermedades infecciosas causadas por organismos grampositivos o gramnegativos.

Las composiciones solubles en agua de mi invención, pueden disolverse en el agua bebida por los animales de sangre caliente, pudiendo administrarse a voluntad cantidades conocidas de polvo,

255322



5 por ejemplo del 1/2%, o menos, al 10%, disueltas en un volumen determinado de agua, a los animales a tratar. Este modo de tratamiento de enfermedades infecciosas a grandes masas de ganado y aves es de especial valor tanto por la facilidad de administración como por el hecho de que los animales enfermos, aunque privados de alimentación, siguen consumiendo agua. Así, un agente quimioterapéutico proporcionado en la alimentación carecerá de valor para animales enfermos sometidos a dieta, en tanto que el proporcionado con el agua que beben producirá efectos beneficiosos.

10 Para su administración endovenosa, las soluciones solubles en agua, atóxicas, claras y neutras, fácilmente preparadas mediante disolución de las composiciones en agua, ofrecen muchas ventajas en el tratamiento de procesos infecciosos agudos. Las soluciones acuosas conteniendo del 20 al 40% de una sal de la fórmula 1
15 son muy útiles para este fin, pero la concentración del agente quimioterapéutico puede variar ampliamente, preferiblemente en una proporción no inferior al 5 ó 10%. Las composiciones pueden suministrarse en forma de polvo estéril, seco y estable que se disuelve fácil y completamente en forma aséptica en una salina estéril para su inyección. O bien, pueden suministrarse las composiciones en forma de
20 polvo seco consistente en el éster del ácido y una cantidad equivalente de bicarbonato sódico o hidróxido cálcico.

25 Las composiciones de la invención puede administrarse también en forma de poción conteniendo del 5 al 60% aproximadamente del ingrediente activo.

La invención se detalla más aún en los siguientes ejemplos:

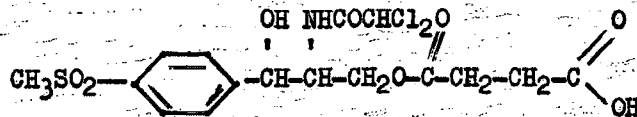
Ejemplo 1

30 Preparación del semiéster de ácido succínico de (dl)-treo-1-(p-metilsulfonil 1 fenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-



265322

propanodiol.



5 Durante 70 minutos se calienta a 90°C una mezcla de 7,1 g de (dl)-treo-1-(p-metilsulfonil 1 fenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol y 2,2, g de anhídrido succínico en 30 cm³ de piridina anhidra. Luego se concentra la solución bajo reducida presión y se disuelve el residuo en 50 cm³ de agua. Se acidifica la solución resultante añadiendo ácido clorhídrico concentrado mientras se agita en un baño de hielo. El producto se separa en forma de aceite y cristaliza al reposar. El producto filtrado y secado funde a 147-149°C. Puede purificarse suspendiéndolo en agua y añadiendo bicarbonato sódico hasta que el pH sea de 7,5. Se filtra la solución y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido mientras se enfría en un baño de hielo. El producto se separa de la solución en forma de cristales, que funden a 147-149°C, pudiendo purificarse más aún mediante cristalización a partir de acetonitrilo y funde a 150-152°C.

20 Análisis calculado para el C₁₆H₁₉Cl₂NO₈S: C, 42,11, H, 4,20; equivalencia neut. 456.
Análisis observado: C, 42,38, H, 4,31. Equiv. neut., 433.
Se preparan las sales metálicas de este ácido agitando a éste con una cantidad equivalente del carbonato o bicarbonato hidróxido metálico adecuado, hasta que se complete la solución. Puede usarse ésta o aislarse la sal concentrando la solución.

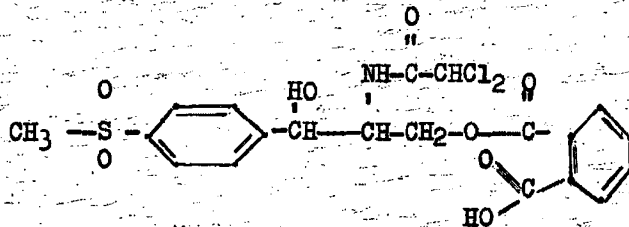
25 Ejemplo 2

Preparación del semiéster de ácido ftálico de (dl)-treo-1-(p-metilsulfonil 1 fenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-



265322

propanodiol.



5 Durante dos horas se calienta a 65-70° una solución de 3,5 g de (dl)-treo-1-(p-metilsulfonil fenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol y 1,5 g de anhídrido ftálico en 50 cm³ de piridina anhidra. Se diluye la resultante solución con 70 cm³ de agua y se concentra bajo reducida presión hasta que se separa un aceite. Se acidifica la solución con ácido clorhídrico y se separa una goma, que se disuelve en acetonitrilo y se diluye la solución

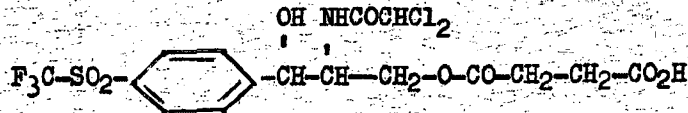
10 con cloroformo, separándose cristales; puede recristalizarse a partir de agua para dar cristales blancos que funden a 130-131°C.

15 Análisis calculado para el C₂₀H₁₉Cl₂NO₈S: N, 2,78; equivalente neutro, 504. Análisis observado: N, 291, equivalente neutro, 477.

Se preparan las sales metálicas de este ácido tratándolo con una cantidad equivalente del hidróxido metálico o el carbonato o bicarbonato metálicos en una suspensión acuosa hasta completarse la solución. Puede usarse la solución acuosa o aislarse la sal concentrando la solución.

20 Ejemplo 3

Preparación del semiéster de ácido succínico de (dl)-treo-1-p-(trifluorometilsulfonil)-fenil-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol y sales.





265322

5 evaporación bajo reducida presión. Se disuelve el residuo en agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, separándose el producto en forma de masa parcialmente cristalizada. Se separa de la solución, se lava con una pequeña cantidad de agua y luego se disuelve en bicarbonato sódico acuoso. La solución de bicarbonato es extractada con acetato etílico, enfriándose luego la solución acuosa en un baño de hielo y llevándose el pH a un valor de 2 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. El producto se separa en forma de cristales que pueden purificarse ulteriormente mediante cristalización a partir de acetonitrilo.

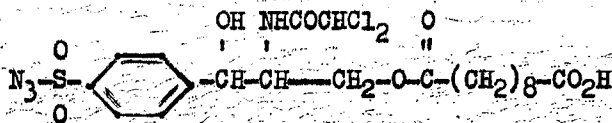
10

La deseada sal de este ácido puede prepararse suspendiendo el ácido en agua, añadiendo un equivalente de la adecuada base, con agitación hasta completarse la solución. La solución puede usarse como tal o liofilizarse para dar la sal secada.

15

Ejemplo 7

Preparación del semiéster de ácido sebácico de (dl)-treo-1-(p-azidosulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.



20

Durante 5 horas se agita a 50°C una mezcla de 10,1 g de ácido sebácico y 12 g de cloruro de sebacilo en 150 cm³ de piridina. A esta solución se añaden 38,3 g de (dl)-treo-1-(p-azidosulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol y se calienta la mezcla a 80°C durante dos horas. Se retira el exceso de piridina bajo reducida presión y se mezcla el residuo con agua, acidificándose con ácido clorhídrico concentrado. Se separa una goma, que se decanta exenta de agua y se lava bien con este líquido. Se disuelve la goma en agua añadiendo bicarbonato sódico y se extracta la solución con acetato de etilo. Lentamente se acidifica

25



265322

la solución de bicarbonato con ácido clorhídrico y se separa el producto de la solución, pudiendo purificarse mediante cristalización a partir de cloruro de etileno.

Se preparan las sales a partir de este ácido añadiendo una cantidad equivalente de base en solución acuosa.

Ejemplo 8

Preparación del semiéster de ácido succínico de (dl)-treo-1-(p-sulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol y sus sales.

Se refluó durante 18 horas una mezcla de 9 g de (dl)-treo-1-(p-fluorosulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol (patente estadounidense No. 2.680.134), 2,8 g de anhídrido succínico y 250 mg de succinato sódico anhidro en 100 ml de dioxano. Se filtró la mezcla de la reacción y se evaporó hasta su secamiento bajo reducida presión y el resultante aceite amarillo pálido fue disuelto en 50 ml de dimetilformamida. Luego se añadieron lentamente 3,75 g de azida sódica a la solución agitada, continuándose la agitación durante 16 horas. Luego se vertió la mezcla de la reacción en un litro de agua. Se dejó reposar la resultante solución durante cuatro días a la temperatura ambiente y se filtró para separar alguna materia insoluble. Luego se evaporó hasta su secamiento bajo reducida presión, quedando un gel incoloro y viscoso que fue tratado con 125 ml de etanol. Se filtró alguna sal insoluble y se trató el filtrado con 1 g de borohidruro sódico disuelto en 25 ml de agua. Se agitó la mezcla de la reacción durante 75 minutos a una temperatura no superior a 35°C; luego se agregaron 4 ml de acetona a fin de descomponer el exceso de borohidruro sódico. Se filtró una pequeña cantidad de sal precipitada, que se desechó, y el filtrado fue evaporado hasta su secamiento bajo reducida presión, quedando un aceite, que fue tratado con acetonitrilo caliente,



395322

Se filtró alguna sal insoluble y, al enfriarse, el filtrado produjo 2,3 g de la sal sódica del semiéster de ácido succínico de (dl)-trec-1-(p-sulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propano diol, que era muy higroscópico.

5 Seguidamente se enumeran las absorciones infrarrojas con sus intensidades relativas.

Se determinó el espectro sobre un disco prensado de bromuro potásico a 25°C, de 2 a 15 micras.

	<u>Longitud de onda (micras)</u>	<u>Intensidades relativas</u>
10	2,99	fuerte
	3,30	débil
	3,44	media
	4,75	débil
	6,00	muy fuerte
15	6,40	media, reborde
	6,50	fuerte
	6,77	débil
	7,15	fuerte
	7,52	fuerte
20	8,40	fuerte, amplia
	8,62	media, reborde
	8,90	media
	9,10	media
	9,64	fuerte, aguda
25	9,90	fuerte, aguda
	10,95	muy débil, amplia
	11,70	muy débil, reborde amplio
	12,32	fuerte
	14,05	débil, amplia



255342

Ejemplo 9

Preparación de 3-propionato de (dl)-treo-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(p-sulfamilfenil)-1,3-propanodiol.

5 Se agita una solución de 71,4 g de (dl)-treo-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(p-sulfamilfenil)-1,3-propanodiol en 150 cm³ de dimetilformamida, mientras se agregan a gotas 20 gramos de cloruro de propionilo. Sube la temperatura y se mantiene entre 30 y 35°C. Después de la adición completa, se vierte la mezcla en 1,5 litros de hielo y agua y se ajusta el pH en 6 añadiendo hidróxido amónico concentrado. Se extrae el agua con acetato etílico cinco veces y se secan los extractos combinados sobre sulfato magnésico anhidro. 10 Luego se filtra la solución de acetato de etilo y se concentra bajo reducida presión. El residuo que queda es disuelto en 300 cm³ de 1,2-dicloroetano caliente. Al enfriarse y ser agitado, el producto se separa en forma de cristales, pudiendo recrystalizarse a partir de nitrometano y fundiendo a 149-150°C. 15

Análisis calculado para el C₁₄H₁₈N₂O₆S: Cl, 17,15; S, 7,76.

Análisis observado: Cl, 16,92; S, 7,87.

20

Ejemplo 10

Preparación de 3-propionato de D(-)-treo-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(p-sulfamilfenil)-1,3-propanodiol.

25 Se agita una solución de 10,7 gramos de D(-)-treo-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(p-sulfamilfenil)-1,3-propanodiol en 12 ml de dimetilformamida y 2,7 ml de piridina, mientras se añaden a gotas 3 g de cloruro de propionilo. Sube la temperatura y se mantiene entre 25 y 30°C. Al completarse la adición, se agita la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante dos horas. Luego se vierte en 200 ml de agua, cristalizando el 3-propionato de D(-)-treo-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(p-sulfamilfenil)-1,3-propanodiol, 30



255322

que se deja reposar durante algunas horas, filtrándose luego y lavándose con agua.

El producto crudo funde a 160-162°C y pesa 9,5 g, lo que supone una producción del 74%. Puede recristalizarse fácilmente a partir de nitrometano, agua, acetato de etilo y mezclas de alcohol y agua. El compuesto puro funde a 163-163,5°C.

Ejemplo 11

Preparación de 3-acetato de (dl)-treo-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(p-sulfamilfenil)-1,3-propanodiol.

Se agita a la temperatura ambiente una solución de 35,7 g de (dl)-treo-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(p-sulfamilfenil)-1,3-propanodiol en 100 cm³ de dimetilformamida, mientras se añaden 8 gramos de cloruro de acetilo. Se mantiene la temperatura por debajo de 40°C, vertiéndose la mezcla en 1 litro de hielo y agua. Luego se lleva el pH de la solución a un valor de 7 mediante adición de una base. El producto puede extraerse del agua con acetato de etilo. El acetato de etilo es separado por destilación y el producto se cristaliza agitando el residuo con cloruro de metileno, pudiendo recristalizarse a partir de agua. Es un sólido blanco que funde a 120-121,5°C.

Análisis calculado para el C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₆S: Cl, 17,76; S, 8,03.

Análisis observado; Cl, 17,51; S, 7,85.

Como ejemplos específicos de sales de la invención, aparte de las ya descritas, figuran:

Sal sódica de semiéster de ácido succínico de 1-(p-etilsulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal potásica de semiéster de ácido acetoxisuccínico de 1-(p-etilsulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

265322



Sal lítica de semiéster de ácido diacetoxisucínico de 1-(p-trifluorometilsulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal amónica de semiéster de ácido maleico de 1-(p-clorometilsulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal magnésica de semiéster de ácido fumárico de 1-(p-dibromoetilsulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal cálcica de semiéster de ácido glutárico de 1-(p-metilsulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal cincica de semiéster de ácido dimetoxisucínico de 1-(p-metilmercaptofenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal estróncica de semiéster de ácido adípico de 1-(p-etilmercaptofenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal cobáltica de semiéster de ácido pimélico de 1-(p-azidosulfonilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal alumínica de semiéster de ácido subérico de 1-(p-sulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal manganésica de semiéster de ácido azelaico de 1-(p-metilsulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal férrica de semiéster de ácido sebáico de 1-(p-dimetilsulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal sódica de semiéster de ácido citracónico de 1-(p-etilsulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal amónica de semiéster de ácido mesacónico de 1-(p-di-p-amilsulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal sódica de semiéster de ácido itacónico de 1-(p-(2-metoxietilsulfonil)fenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal sódica de semiéster de ácido alcanfórico de 1-(2-etil-4-dimetilsulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal sódica de semiéster de ácido ftálico de 1-(2-bromo-4-dimetilsulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.



265322

Sal sódica de semiéster de ácido isoftálico de 1-(3-cloro-4-dimetilsulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal amónica de semiéster de ácido tereftálico de 1-(2-fluoro-4-sulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

Sal potásica de semiéster de ácido naftálico de 1-(2-etoxi-4-sulfamilfenil)-2-(alfa,alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.

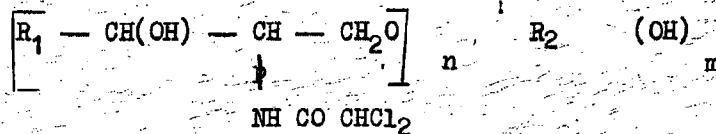
Las composiciones que contienen sal sódica del semiéster de ácido succínico de (dl)-tero-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-(alfa, alfa-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol son especialmente útiles. Tal composición, administrada en un agua para beber, proporciona a los animales de sangre caliente una acción tanto profiláctica como curativa sobre infecciones producidas por gérmenes Salmonella, vibriones, de Ricketta y pleuropneumónica, pudiendo controlarse las infecciones causadas por tales organismos como el Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae y Salmonella typhimurium.

Hecha la descripción precedente hemos de añadir que los detalles de realización de la idea expuesta pueden variar, sin que por ello cambie la esencia de la invención, que es la que se desprende de los párrafos anteriores y la que se reivindica en la siguiente

N O T A

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1. Proceso de preparación de un ester y de una sal estérica de la fórmula



caracterizado porque siendo R₁ un grupo fenilo de fórmula X



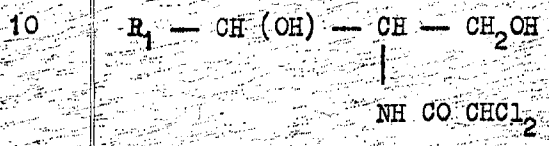
donde X es alquilsulfonilo inferior, halogenoalquilsulfonilo conte-

265322



17 MAR.

niendo 1 a 2 átomos de carbono, alquilsulfinilo inferior, alquilmer-
 capto inferior, azidosulfunido, sulfamilo o un grupo mono- o di-alquil-
 sulfamilo inferior e Y es hidrógeno, halógeno alquilo inferior o
 alcoxi inferior; R₂ un radical acilo orgánico monobásico, en cuyo
 5 caso n es 1 y m es 0, o un radical acilo orgánico dibásico, en cuyo
 caso n es 1 y m es 0, o un radical acilo orgánico dibásico, en cuyo
 caso n es 1 y m es 0, o n es 2 y m es 0; y siendo R₂ un radical acilo
 orgánico dibásico, n es 1 y m es 1, cuando se trata de la sal estéri-
 ca, dicho proceso comprende la acilación de un compuesto de fórmula



con un agente acilador derivado de un ácido mono- o dibásico de fór-
 mula R₂ (OH). n + m, en la que n, m, R₁, y R₂ son como quedan defini-
 15 dos anteriormente.

2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado por-
 que el agente acilador es un cloruro o anhídrido acilo.

3. Proceso según las reivindicaciones 1 ó 2, caracteriza-
 do porque la acilación tiene lugar en presencia de dimetilformamida.

20 4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones an-
 teriores caracterizado porque la acilación tiene lugar a una tempera-
 tura de 10 a 50°C.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones ante-
 riores caracterizado porque la acilación tiene lugar en presencia de
 25 una base orgánica terciaria líquida.

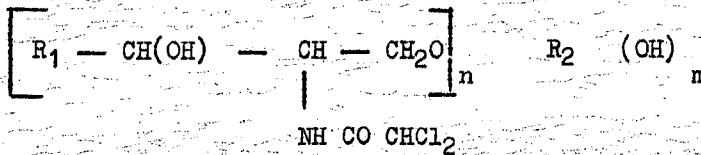
6. Proceso según la reivindicación 5, caracterizado por-
 que dicha base es piridina anhidra.

7. Se reivindica por último, como objeto sobre el que
 ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita:



265322

"PROCESO DE PREPARACION DE UN ESTER Y DE UNA SAL ESTERICA DE LA FORMULA GENERAL:



5

Todo conforme queda descrito en la presente Memoria que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 1º de marzo de 1961

ALFONSO UNGRIA