

CH/M



309820

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO Una Patente de Invención, por veinte años en España

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE Biochemie Gesellschaft mit Beschränkter Haftung
(sociedad austriaca)

RESIDENCIA Y DOMICILIO Kundl/Tirol (Austria)

OBJETO "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE D-TREO-1-FENIL-2-AMINO-1,3-PROPANDIOL"

INVENTORES Fritz Gapp, Hans Margreiter, Ekkehard Schmid, todos de nacionalidad austriaca.

PRIORIDAD Solicitud patente austriaca Nº A 1810/64 del 2-3-1964
" " " Nº A 998/65 del 4-2-1965

3 0 9 8 2 0

25 7 1963



-1-

1

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol, que tienen valiosas propiedades farmacéuticas, como actividad antibiótica excelente, dan por resultado elevados y prolongados valores de nivel de sangre del material antibiótico activo, son bien tolerables y además pueden elaborarse en soluciones, respectivamente suspensiones acuosas bien estables.

10

El antibiótico cloramfenicol y ciertos compuestos análogos del mismo han obtenido gran importancia para combatir infecciones bacterianas. Una gran parte de estos antibióticos se administra por vía oral. Para la aplicación parenteral, es decir intramuscular, respectivamente intravenosa se crearon derivados solubles en agua, de lo que el cloramfenicol succinato-sodio ha alcanzado cierta importancia terapéutica. El preparado que se encuentra en el mercado, se compone de una ampolla de materia seca, que contiene el cloramfenicolmonosuccinato-sodio como polvo seco liofilizado, higroscópico y una ampolla de agua bidestilada, que se requiere para la preparación de una solución inyectable. La solución acuosa preparada, a temperatura normal sólo tiene una reducida posibilidad de conservación.

15

20

25

El presente invento se propone crear compuestos del cloramfenicol y de sus análogos, que tienen propiedades farmacéuticas mejoradas, son estables en solución, respectivamente suspensión acuosa y pueden ponerse en venta en forma de preparados acuosos conservables.

Según el invento se crean ahora nuevos deri-

309820

25 FEB. 1961

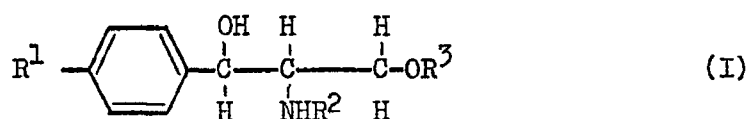


- 2 -

1

vados de D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol de la fórmula general I :

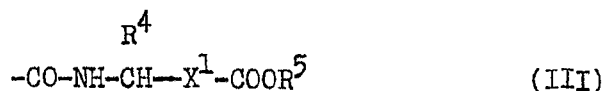
5



10

en que la posición p del grupo de fenilo (R^1) y/o el grupo amino del propandiol (R^2) llevan determinados sustituyentes, que coinciden con los del cloramfenicol o pueden ser distintos de los del cloramfenicol. En la fórmula general arriba citada, por lo tanto, R^1 puede ser hidrógeno, un grupo de NO_2 -, $-\text{CN}$ -, CH_3SO_2 -, CH_2S -, NH_2 - ó NHCOX o un átomo de halógeno, especialmente Cl, significando X un resto alifático, aralifático o aromático, especialmente un resto de hidrocarburo, R^2 simboliza un grupo de XCO, teniendo X el significado arriba indicado y es especialmente un grupo de Cl_2CH - ó N_3CH_2 -. R^3 significa un resto de éster de ácido carbamidocarboxílico o un resto de ácido carbamidocarboxílico, especialmente un resto de la fórmula III :

20



25

en que R^4 significa un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo hasta con 6 átomos de carbono, que puede estar interrumpido eventualmente por un hetero-átomo, como azufre, un resto de carbalcoxi o carbalcoxialquilo o un resto de arilo, R^5 un grupo de alquilo de valor molecular bajo o hidrógeno, y X^1 un enlace directo de C-C o una agrupación $-(\text{CH}_2)_n$, en que n simboliza un nú-

309820

25 FEB. 1965



- 3 -

1
mero entero entre 1 y 6.

5 El presente invento se refiere también a la creación de las sales de ácidos de la fórmula general I con bases inorgánicas u orgánicas.

10 Los ensayos han demostrado que las soluciones de cloramfenicolsuccinato se descomponen totalmente al calentar durante una hora a 120°C, mientras que las soluciones, respectivamente suspensiones tratadas de igual modo, de ésteres de ácido de D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol-carbamidocarboxilo respectivamente los correspondientes ácidos carboxílicos de la fórmula general I o sus sales, permanecen invariables; de las soluciones, respectivamente suspensiones así tratadas puede recuperarse cuantitativamente la materia activa. Aunque los nuevos compuestos son inactivos en vitro, como ilustran los siguientes ensayos, desarrollan en vivo su plena actividad.

15 Las investigaciones sobre nivel de sangre se ejecutaron en conejos. Para los ensayos, cuyos resultados están reproducidos en la tabla 1, se utilizaron 10 conejos, a los que se inyectó intramuscularmente una solución acuosa de la sal sódica del ácido cloramfenicolcarbamidoacético correspondiendo a 20 75 mg/kg de cloramfenicol. Los animales toleraron la inyección sin expresión alguna de dolor ni otros síntomas secundarios. Para la determinación de los niveles de sangre se extrajo sangre a los animales experimentales según los tiempos indicados en la 25 tabla 1 y se determinó la actividad antibiótica en comparación con un patrón de cloramfenicol en la prueba de dilución en serie con el organismo de prueba staphylococcus aureus SG 511.

3 0 9 8 2 0

25 FEB 1968



- 4 -

1

T a b l a 1 :

5

Valores de nivel de sangre (en γ /ml)

Después de: 30 min. 1^h 2^h 4^h 8^h 24^h

Valor medio

(10 animales de ensayo) 13,00 13,00 16,00 17,00 7,75 8,75

10

Dispersión

3,50 3,50 3,16 2,58 0,79 1,32

15

De los valores de nivel de sangre puede deducirse que la sustancia en vivo se divide cuantitativamente.

La toxicidad de este compuesto está claramente rebajada frente al monosuccinato de cloramfenicol, como demuestran los valores siguientes:

20

LD₅₀ (subcutáneo en ratón blanco):

Sal sódica del ácido cloramfenicol-carbamidoacético. 7400 mg/kg.

monosuccinato de cloramfenicol-sodio 1850 mg/kg.

25

En el experimento humano los nuevos derivados de D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol, por ejemplo, la sal sódica del ácido cloramfenicolcarbamidoisocaprónico frente a los compuestos conocidos de cloramfenicol, respectivamente sus análogos, por ejemplo, frente al monosuccinato de cloramfenicol,

309820

25 FEB 1965



1

respecto a la altura y/o a la duración del nivel de sangre, se mostraron claramente superiores.

5

En la aplicación oral se demostró en el ensayo en animales que los nuevos derivados de D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol se reabsorben bien y frente a cloramfenicol y sus análogos muestran un claro efecto de depósito. El efecto obtenible en ello se ilustra por ensayos comparativos, cuyos resultados se relacionan en las tablas 2 a 4.

10

Tabla 2:

Valores de nivel de sangre en γ /ml después de administración oral de 75 mg/kg de cloramfenicol en conejos.

15

Después de:	Valores de nivel de sangre (en γ /ml)				
	1 ^h	2 ^h	4 ^h	8 ^h	24 ^h
Valores medios (10 animales de ensayo)	25,50	23,00	18,50	13,50	8,25
Dispersión	10,92	11,11	7,09	3,37	1,21

20

Tabla 3:

25

Valores de nivel de sangre en γ /ml después de administración oral de ácido cloramfenicolcarbamidoacético, correspondiendo a 75 mg/kg de cloramfenicol en conejos.

309820

25 FEB 1968



- 6 -

1

Valores de nivel de sangre (en γ /ml)

Después de:	1 ^h	2 ^h	4 ^h	8 ^h	24 ^h
-------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------

5

Valores medios

(5 animales en ensayo)	26,0	18,0	16,0	14,0	13,5
------------------------	------	------	------	------	------

Dispersión:	15,17	8,37	5,48	4,18	4,87
-------------	-------	------	------	------	------

10

En la tabla 4, para la ilustración á título de ejemplo se indican los valores prolongados de nivel de sangre obtenibles con dos de los derivados obtenibles según el invento de análogos de cloramfenicol. El examen de los compuestos se efectuó de la manera anteriormente indicada. Los valores indicados son valores medios de ensayos con 5 conejos.

15

T a b l a 4:

20

Compuesto:	H o r a s :				
(Administrado parenteralmente)	1	2	4	8	24

25

Ácido treo-1-p-nitrofenil-2-acidoacetilaminopropan-1,3-diol-3-carbamidoacético	8,5	9,0	9,0	6,5	6,0
Ácido treo-1-p-nitrofenil-2-acidoacetilaminopropan-1,3-diol-3-carbamidoisocaprónico	8,5	9,5	8,5	7,5	7,5



1

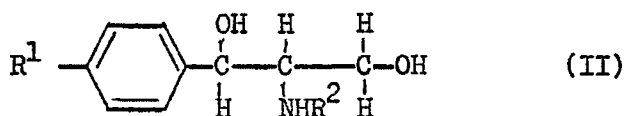
(Comparación) treo-l-p-
nitrofenil-2-ácido-acetilaminopropan-
1,3-diol

9,5 8,5 8,0 4,5 3,0

5

Los nuevos derivados de D-treo-l-fenil-2-
amino-1,3-propandiol y las sales de los correspondientes ácidos
se obtienen según el invento, haciendo reaccionar compuestos de
la fórmula general II :

10



15

en que R¹ y R² tienen el significado arriba indicado, con ésteres de ácido isocianatocarboxílico, el producto obtenido correspondiente de éster de ácido D-treo-l-fenil-2-amino-1,3-propandiolcarbamido-carboxílico se saponifica eventualmente en el correspondiente ácido carbamidocarboxílico y en caso deseado se
transforma en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.

20

El procedimiento según el invento se basa en la reacción de ésteres de ácido isocianatocarboxílico con el grupo primario de hidroxilo del compuesto de D-treo-l-fenil-2-amino-1,3-propandiol de la fórmula general II, produciéndose
correspondientes ésteres de ácido carbamidocarboxílico que pueden saponificarse selectivamente respecto a los ácidos libres correspondientes. Desde un principio era inseguro si esta reacción en compuestos de la fórmula general II conduciría a produc-

25

309820

25

FEB



1

tos uniformes, ya que con ésteres de ácido isocianatocarboxílico reaccionan fácilmente, tanto grupos primarios de hidroxilo, como también grupos secundarios. Como es conocido de la literatura (Glazko et al., Antib. Annual 1957/58, 792) en la representación del succinato de cloramfenicol se obtuvieron inicialmente mezclas de monosuccinato y disuccinato. Además era inseguro si es posible una saponificación selectiva de la agrupación de éster sin desprendimiento del resto de dicloracetilo, respectivamente del resto de acidoacetilo. Por lo tanto, fué sorprendente el hallazgo de que compuestos de la fórmula general II con ésteres de ácido isocianatocarboxílico reaccionan predominantemente en el grupo primario de hidroxilo y conducen a monoderivados uniformes. Además fué sorprendente que los ésteres arriba mencionados en buen rendimiento pueden hidrolizarse selectivamente respecto a los correspondientes ácidos.

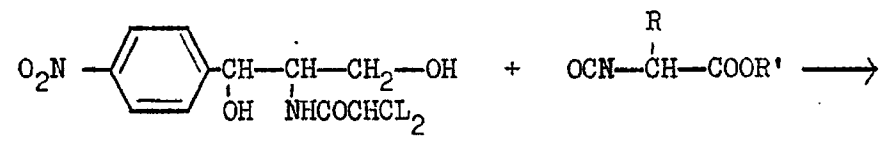
5

10

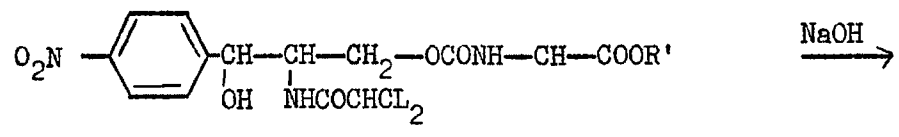
15

El procedimiento según el invento puede ilustrarse a base de cloramfenicol como material de partida de la fórmula general II por medio del siguiente esquema de reacción :

20

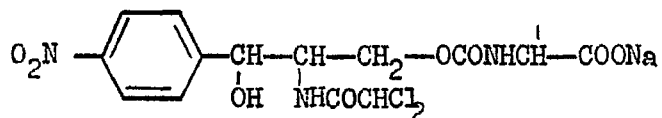


25





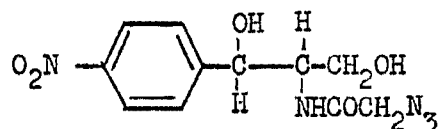
1



5

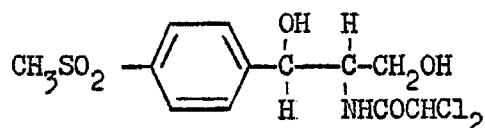
Son materiales de partida preferentes de la fórmula general II para el procedimiento según el invento, al lado de cloramfenicol, [D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-acidoacetilamido-propan-1,3-diol]

10



15

así como un homólogo de 4'-metilsulfonilo del cloramfenicol de la fórmula



20

25

Preferentemente en la ejecución del procedimiento según el invento se utiliza éster acético como medio de reacción. Además de esto puede efectuarse la reacción también en butiléster de ácido acético, isobutiléster de ácido acético, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, formamida, acetona, metilisobutilcetona, benzol, toluol y otros disolventes orgánicos inertes, adecuadamente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del correspondiente disolvente, que ventajosamente deben estar situadas en el alcance

309820

25 FEB 1966



- 10 -

1

de 60 a 100°C.

Actúan acelerando la reacción al lado de piridina, bases terciarias, como trietilamina y dimetilaminilina.

5

La reacción se realiza adecuadamente a temperatura ambiente, en algunos casos es ventajoso un calentamiento de la mezcla de reacción.

10

La saponificación de los ésteres formados hacia los ácidos correspondientes puede ejecutarse con hidróxidos o carbonatos de álcali, respectivamente con hidróxidos o carbonatos de álcalis térreos, así como con aminas y oxialquilaminas primarias, secundarias y terciarias. La saponificación se realiza adecuadamente en medio acuoso alcalino a temperaturas de 20 a 40°C.

15

De los ácidos formados, de manera conocida en sí, pueden representarse sales solubles en agua de amina, álcali o de álcali térreo, por ejemplo, aquellas del Na, K, Ca, Amonio y semejantes, cuyas soluciones acuosas son estables. También con bases orgánicas, como dibencilamina o derivados de la etilendiamina, por ejemplo, dibenciletilendiamina, pueden obtenerse sales cristalizadas que a base de su difícil solubilidad en agua, lo mismo que los nuevos ésteres de ácido cloramfenicol-carbamidocarboxílico, así como los correspondientes ácidos libres, pueden utilizarse como productos con acción de depósito.

25

Un grupo preferido entre los derivados obtenibles según el invento nuevos del D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol está formado por aquellos compuestos que se obtienen cuando los compuestos de la fórmula general II se hacen reaccionar con ésteres de ácido isocianatocarboxílico de la fórmula

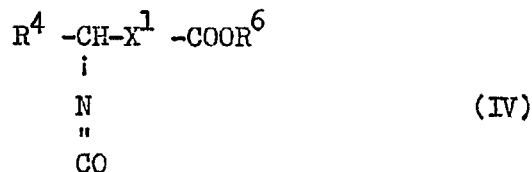
309820

25 FEB. 1965



- 11 -

1
general IV :



5
en que R^4 y X^1 tienen el significado arriba indicado y R^6 significa un grupo de alquilo de bajo valor molecular.

10 Son ejemplos especiales para componentes de reacción de esta fórmula general alquilésteres de ácido acético de α -isocianato, alquilésteres de ácido α -isocianato- γ -metilmercaptobutírico, alquilésteres de ácido α -isocianatoisocaprónico, especialmente alquilésteres de ácido L- α -isocianatoisocaprónico, alquilésteres de ácido α -isocianatoisovaleriánico, alquilésteres de ácido α -isocianatopropiónico, alquilésteres de ácido α -isocianato(fenil)acético, di-alquilésteres de ácido α -isocianatoglutarico, dialquilésteres de ácido α -isocianatosuccínico y alquilésteres de ácido ϵ -isocianatocaprónico.

15 Ejemplo 1:

20 a) Etiléster de ácido cloramfenicolcarbamidocético.

25 323 g (1 mol) de cloramfenicol se suspenden en 1000 ml de etiléster de ácido acético, después de lo cual se añade 160 ml de piridina y 129 g (1 mol) de etiléster de ácido isocianatoacético. Al reposar a temperatura ambiente y ocasional agitación, después de breve tiempo se produce la disolución. Después de 3 horas comienza a cristalizar el producto de reacción en forma de agujas blancas. Después de otras 40 horas, a temperatura ambiente, se aspira papilla de cristales producida, se

309820

25 FEB 1968



- 12 -

1

lava con éter y se seca. Se obtiene 325 g de cristales incoloros con el punto de fusión (E) 138 a 140°C. Una cantidad adicional de 53,3 g cristaliza desde la lejía madre después de extracción de la piridina con ácido clorhídrico diluido y condensación de la solución de éster acético. El rendimiento total importa 83,6% de la teoría (d,Th.)

5

Fórmula de suma $C_{16}H_{19}O_8N_3Cl$

Análisis: Calculado: C= 42,49% H= 4,23%

10

Hallado : C= 42,69% H= 4,39%.

El éster puede reclistalizarse desde etanol, éster acético o acetona.

b) Acido cloramfenicolcarbamidoacético.

15

Para la saporificación se suspenden 100 g del éster obtenido según a) en 300 ml de etanol y revolviendo a temperatura ambiente durante una hora se mezclan a gotas con 115 ml de lejía sódica 2n. En ello se produce disolución. Después de reposar durante 10 horas a temperatura ambiente el valor pH de la solución había bajado a 7. Después de condensar al vacío, se diluye con agua y se acidula lentamente con ácido clorhídrico diluido, cristalizando el ácido en forma pura. Después de filtrar, lavar posteriormente con agua y de secar, se obtiene 80,7 g de ácido (esto es 86% de la teoría) de F. 150 - 153°C. El ácido puede recrystalizarse desde agua, etanol, acetona o éster acético.

20

25

Fórmula de suma $C_{14}H_{15}N_3O_8Cl_2$

Análisis: Calculado: C= 39,64% H= 3,56%

Hallado : C= 39,93% H= 3,74%.

3 0 9 8 2 0

25



- 13 -

1

c) Sal sódica del ácido cloramfenicolcarbami-
doacético.

5

4,24 g del ácido obtenido según b) se disuelven en 10 ml de una solución 1-molar de etilhexoato sódico en acetona y se mezclan con 100 ml de éter. La sal sódica, que inicialmente se separa como aceite, se hace sólida al frotar. El producto se aspira, se lava con éter y se seca.

10

Rendimiento 4,15 g (93% de la teoría); polvo blanco, no higroscópico, soluble en agua. F. 120 - 130°C.

La sal sódica puede obtenerse también por vaporización de soluciones acuosas de la sal sódica.

15

También de los productos de saponificación (obtenidos según b) puede aislarse la sal sódica directamente, vaporizando al vacío hasta la sequedad la solución neutra saponificada y el residuo para la purificación se recupera desde etanol/éter.

20

d) Sal potásica del ácido cloramfenicolcarbami-
doacético.

La sal potásica puede obtenerse análogamente a c) utilizando etilhexoato potásico o acetato potásico. Es un polvo blanco no higroscópico.

25

e) Sal potásica de ácido cloramfenicolcarbami-
doacético.

Una solución de 4,24 g de ácido cloramfenicolcarbami-
doacético en 50 ml de etanol se mezcla con 0,79 g de acetato potásico, se revuelve durante cierto tiempo y la solución se evapora al vacío. El residuo se recristaliza desde etanol/

3 0 9 8 2 0

25



- 14 -

1

éter (1 : 1).

5

Rendimiento 3,9 g (88% de la teoría) polvo blanco, soluble en agua. F. 160 - 165°C.

f) Sal de dibencilamina del ácido cloramfenicolcarbamidoacético.

10

4,24 g de ácido (obtenido según b) se disuelven en 30 ml de etanol y se agregan 2 ml de dibencilamina. Agitando se agrega ahora agua hasta que se inicie una turbiedad. La sal rápidamente cristalizada se filtra y seca. Se funde a 153 - 156°C y posee a temperatura ambiente en agua una solubilidad de 0,56%. El contenido de agua de la sustancia sólida importa 0,06 %.

15

g) Sal de dibenciletilendiamina del ácido cloramfenicolcarbamidoacético.

20

Una solución de 9 g de sal sódica (obtenida según c) en una mezcla de 30 ml de etanol y 30 ml de agua se calienta ligeramente y se agrega una solución de 3,6 g de diacetato de dibenciletileno, disuelto en 20 ml. de agua. De la solución clara al enfriar se inicia una cristalización rápida. La papilla de cristales se aspira, se lava con poca agua y se seca.

25

Rendimiento 8,7 g (81 % de la teoría) de sal de dibenziletilendiamina con un F. de 112 a 116°C. Contenido de agua 2,13 %. La solubilidad en agua de 28°C importa 1,04 %.

La obtención de esta sal también puede efectuarse desde el ácido libre y desde la base libre. También desde productos iniciales de saponificación (véase bajo b) puede precipitarse la sal de dibenciletilendiamina directamente de la solu-



1

ción acuosa por adición de soluciones de acetato de dibenciletilendiamina.

5

De modo análogo a lo indicado en el ejemplo 1, partiendo de cloramfenicol y los ésteres indicados en la tabla de ácido isocianatocarboxílico, se obtienen los correspondientes ésteres de ácido cloramfenicolcarbamidocarboxílico, respectivamente los ácidos carboxílicos, así como sus sales, cuyas cifras características físico-químicas pueden deducirse de la tabla 5.

10

T a b l a 5 :

15

Ejem- plo No.:	Esteres de ácido isociana- tocarbo- xilico:	Esteres de ácido cloramfenicol- carbamidocarbo- xilico:	Acidos cloranfe- nicol-carbamido- carboxílicos.	Sales de los ácidos cloram- fenicolcarba- midocarboxí- licos:
----------------------	---	--	---	---

F.°C:	Análisis:	F.°C:	Análisis	Sal :	F°C :
	B) C % H % G)		B) C % H % G)		

20

a)	b)	c)	d)	e)	f)	g)	h)	i)	j)
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

25

2	Metil- éster de ácido L- α - isocianato- γ -metil- mercapto- butílico	171 - - -172,5	42,20 42,50	4,52 4,60	141 144	40,97 40,78	4,25 4,03	Sal sódica
3	Metil- éster de ácido	115			132			

309820

25 FEB 1965



- 17 -

1

Continuación de la Tabla 5

a)	b)	c)	d)	e)	f)	g)	h)	i)	j)
9	Metil- éster de ácido L-iso- cianato- succínico	152 - 154	42,36 42,25	4,15 4,05	aceitoso				
10	Metil- éster de ácido ε-iso- cianato- caprónico	104 - 106	46,16 46,63	5,09 5,12	aceitoso				

10

E j e m p l o 11 :

a) Metiléster de ácido L-cloramfenicol-carbamido-isocaprónico.

15

Una mezcla de 32,3 g (0,1 mol) de cloramfenicol, 16 ml de piridina y 17,1 g (0,1 mol) de metiléster de ácido L-isocianatoisocaprónico se calentó en 100 ml de éster acético (etiléster de ácido acético) durante 1 hora a reflujo hasta la ebullición. La solución amarilla, para la eliminación de la piridina se extrajo con ácido clorhídrico diluido, se secó la solución de éster acético y se evaporó. El aceite restante se solidificó al frotar con petroléter y dió 41,3 g de material amorfo, que se reblandeció lentamente por encima de 70°C. Por recristalización a partir de éster acético/petroléter se obtuvo 33,5 g de sustancia cristalizada (68 % de la teoría) con F. 124 - 130°C.

25 Para el análisis se recristalizó dos veces a partir de etanol diluido. F = 133 - 134°C.

Fórmula de suma $C_{19}H_{25}O_8N_3Cl_2$

3 09820

25 FEB 1963



- 18 -

Análisis: Calculado: C = 46,16 % H = 5,09 %

Hallado : C = 46,62 % H = 5,19 %

b) Acido L-cloramfenicol-carbamido-isocaprónico.

Para la saponificación se disolvieron 20 g del éster obtenido según a) en 100 ml de etanol caliente y al calor se mezcló con 26 ml de lejía sódica 2n. Después de aproximadamente 1 hora el valor pH de la solución amarilla entonces formada, había descendido a 8,0. Después de espesar se diluyó con agua y la turbiedad entonces producida se eliminó por extracción con éter. Al acidular se precipitó un aceite que se extrajo con éter. Después de secar, tratar con carbón activo y de evaporar se obtuvo 16,3 g (83 % de la teoría) de ácido amorfo, que cristalizó lentamente de etanol/agua. F. = 86 - 88°C.

Fórmula de suma $C_{18}H_{23}O_8N_3Cl_2$

Análisis: Calculado: C = 45,01% H = 4,83%

Hallado : C = 44,85% H = 4,87%

El ácido forma con éster acético un aducto cristalizado de F. 124 - 127°C.

Fórmula de suma $C_{18}H_{23}O_8N_3Cl_2 \cdot C_4H_8O_2$

Análisis: Calculado: C = 46,48% H = 5,49%.

Hallado: C = 46,10% H = 5,26%.

c) Sal sódica.

Para la obtención de la sal sódica se disolvió el ácido en agua con un equivalente de lejía sódica o de

25 FEB. 1965



309820

- 19 -

1 carbanoto sódico o de bicarbanota sódico y la solución se evapó hasta la sequedad. Para la purificación se agregó acetona, se separó por filtrado de lo no disuelto y se evaporó de nuevo. En ello se obtuvo la sal sódica como polvo ligero, blanco, que se funde a 135 - 140°C.

d) Sal de dibencilamina.

5 5 g de ácido obtenido según b) se disolvieron en 100 ml de éter y se mezclaron con 2,3 ml de dibencilamina. La sal precipitada de dibencilamina se aspiró, se lavó con éter y se secó. Se obtuvieron 5,9 g de sal de dibencilamina con F. 160 - 165°C. Para el análisis se recristalizó desde acetona/agua y se secó durante 2 horas a 110°C.

Fórmula de suma $C_{32}H_{28}N_4O_8Cl_2$

Análisis: Calculado: C = 56,72% H = 5,65%

15 Hallado: C = 56,29% H = 5,73%

Solubilidad en agua: 0,08%

La sal de dibencilamina puede emplearse también adecuadamente para la elaboración de productos iniciales de saponificación según b) así como para la purificación. Para ello se extrae el ácido aceitoso con éter, respectivamente se disuelve y se precipita con dibencilamina. Después de recristalización la sal de dibencilamina puede descomponerse fácilmente por disolución en poca cantidad de dimetilformamida, adición de ácido diluido y extracción con un disolvente orgánico.

e) Sal de dibenciletilendiamina.

25 5 g de la sal sódica obtenida según c) se di-

3 69820

25



- 20 -

1

solvieron en 25 ml de agua, se agregó 50 ml de etanol y solución de 2 g de diacetato de dibenciletilendiamina en 25 ml de agua. La sal de divenciletilendiamina precipitada cristalizada se aspiró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 5,5 g con F. 195 - 199°C. Para el análisis se recristalizó desde etanol. F = 198 - 201°C.

5

Fórmula de suma $C_{52}H_{66}O_{16}N_8Cl_4$

Análisis: Calculado: C = 52,04% H = 5,54%

Hallado: C = 51,40% H = 5,66%

10

Solubilidad en agua: 0,01 %.

La sal de dibenciletilendiamina puede utilizarse como la sal de dibencilamina para el aislamiento y la purificación.

15

f) Sal potásica.

Para la preparación de la sal de potasio, el ácido se disolvió en alcohol/agua y se agregó un equivalente de acetato de potasio. Después de evaporar al vacío se obtuvo un polvo blanco, que se mezcló con acetona. Después de separar por filtrado de las partes no disueltas, la sal potásica se precipitó con éter. Se obtuvo un polvo blanco, soluble en agua de F. 173 - 176°C.

20

E j e m p l o 12:

25

a) Acido D-cloramfenicol-carbamido-isocaprónico.

Una solución de 16,3 g de cloramfenicol en una mezcla de 8 ml de piridina, 8,55 g de metiléster de ácido D-iso-



1

cianatoisocaprónico y 100 ml de éster acético se calentó durante 1 hora a reflujo, después se evaporó al vacío hasta sequedad y el aceite obtenido se digirió con petroléter varias veces. Después de renovada evaporación al vacío se obtuvo 21,3 g de aceite que se disolvió en 50 ml de etanol y se saponificó por adición de 23 ml de lejía sódica a 2n. Después de reposo durante 10 horas a temperatura ambiente se diluyó con agua y la turbiedad producida se eliminó sacudiendo con éter. De la fase acuosa se separó el ácido en forma aceitosa con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La fase de éter se secó, se trató con carbón activo y se evaporó. En ello se obtuvieron 15,9 g de ácido solidificado de modo vítreo; una prueba cristalizó lentamente desde etanol/agua. F. = 78 - 80°C.

15

Fórmula de suma $C_{18}H_{23}O_8N_3Cl_2$

Análisis: Calculado: C = 45,01% H = 4,83%

Hallado: C = 44,34% H = 4,97%

b) Sal de dibencilamina.

20

Esta se obtuvo según el modo de proceder del ejemplo 11 d) y posee un F. de 189 a 191°C. Para el análisis desde dimetilformamida/agua se recrystalizó y se secó durante 2 horas a 110°C.

25

Fórmula de suma $C_{32}H_{38}N_4O_8Cl_2$

Análisis: Calculado: C = 56,72% H = 5,65%

Hallado: C = 56,75% H = 5,81%

Solubilidad en agua: 0,048 %

3 09820

25 FEB. 1965



- 22 -

1

20

$[\alpha]_D^{20} = + 21,7^\circ$ (c = 5, en dimetilformamida).

c) Sal de dibenciletilendiamina.

5

La obtención de esta sal se efectuó análogamente al ejemplo 11e). Para el análisis se recristalizó desde etanol/agua y durante 2 horas se secó a 110°C.

F. = 183 - 185°C.

Fórmula de suma $C_{52}H_{66}O_{16}N_8Cl_4$

Análisis: Calculado: C = 52,04% H = 5,54 %

10

Hallado: C = 51,97% H = 5,62 %

Solubilidad en agua: 0,07 %

E j e m p l o 13 :

a) Acido D,L-cloramfenicol-carbamido-isocaprónico.

15

La obtención del compuesto se efectuó según el modo de proceder del ejemplo 12 a) utilizando metiléster de ácido DL- α -isocianatoisocaprónico como éster de ácido isocianato-carboxílico. El ácido obtenido era amorfo.

b) Sal de dibencilamina.

20

Esta sal se obtuvo por precipitación desde soluciones estéricas del ácido y puede purificarse ulteriormente. F. = 160 - 183°C. Para el análisis se re-precipitó desde dimetilformamida/agua.

Fórmula de suma $C_{32}H_{38}N_4O_8Cl_2$

Análisis: Calculado: C = 56,72% H = 5,65%

25

Hallado: C = 56,33% H = 5,91%

Solubilidad en agua ; 0,09 %.

$[\alpha]_D^{20} = + 11,7^\circ$ (c = 5, en dimetilformamida).

309820

25 FEB 1965



- 23 -

1 c) La sal sódica que se obtuvo del ácido car-
bamidoisocaprónico, obtenido según a) mostró un F. de 145 - 148°C.

Ejemplo 14 : Acido treo-1-p-dicloracetamido-
fenil-2-dicloracetamidopropan-1,3-diol-3-carbamido-acético res-
pectivamente etiléster de ácido acético del mismo.

5 Una suspensión de 4,04 g de l-p-dicloracetamido-
2-dicloracetamidopropandiol-1,3 (obtenido según la memoria de
la patente de EE.UU. No. 2.568.571) en 40 ml de éster acético
se calentó con 1,29 g de etiléster de ácido isocianatoacético y
10 2 ml de piridina seca a reflujo. En ello se presentó lentamente
disolución. Después de 30 minutos se enfrió y se agregó petro-
léter hasta la turbiedad. Al frotar y enfriar cristalizó sepa-
rándose el éster. Después de filtrar, lavar con petroléter y se-
car, se obtuvo 4,6 g (86% de la teoría) de éster. Para el aná-
15 lisis se recristalizó desde etanol diluido. Se obtuvieron agu-
jas con F. 196 - 198°C.

Fórmula de suma $C_{18}H_{21}N_3O_7Cl_4$

Peso molar = 533,22.

Análisis: Calculado: C = 40,56% H = 3,97% Cl = 26,60%

20 Hallado: C = 40,29% H = 4,05% Cl = 25,95%

Valor R_f (Cromatografía en capa fina): 0,79.

{ Adsorbente: Gel de diatomáceas (GF₂₅₄)

Medio resbalante: Butanol, saturado con amoniaco al
3% v/v.

25 Para la saponificación se disolvieron 2 g del
éster en 10 ml de etanol y se agregaron 2 ml de lejía sódica 2n.
Después de reposar durante 24 horas a temperatura ambiente se
diluyó con agua y para la eliminación de partes no saponificadas

3 09820

25 FEB 1963



- 24 -

1 se agitó tres veces con éster acético. Después de acidular la
solución acuosa, con éster acético se extrajo el ácido. Después
de secar y evaporar la solución de éster acético se obtuvieron
1,2 g de ácido aceitoso, que cristalizó desde éster acético con
1 mol de éster acético. Para el análisis se recrystalizó toda-
5 vía dos veces desde poco éster acético.

Fórmula de suma $C_{16}H_{17}N_3O_7Cl_4 \cdot C_4H_8O_2$ Peso molar = 593,27
F. = 97 - 99°C.

Análisis: Calculado: C = 40,49% H = 4,25%
Hallado: C = 40,64% H = 4,30%

10 Valor R_f (cromatografía de capa fina): 0,22

[Adsorbente: Gel de diatomáceas (GF₂₅₄)

Medio resbalante: Butanol, saturado con amoniaco
al 3%].

15 Para la preparación de la sal de sodio se sacudió
una solución del ácido en éster acético con una solución conte-
niendo la cantidad calculada de bicarbonato sódico. Después de
evaporación de la solución acuosa, se obtuvo la sal sódica como
polvo blanco, soluble en agua.

20 Ejemplo 15 : Ácido treo-1-p-nitrofenil-2-acidoace-
til-aminopropan-1,3-diol-3-carbamidoacético, respectivamente su
etiléster de ácido acético.

25 Una mezcla de 10 g de treo-1-p-nitrofenil-2-acido-
acetilaminopropan-1,3-diol, 4,3 g de etiléster de ácido isociana-
toacético y 6,7 ml de piridina se calentó a reflujo durante 1 ho-
ra en 60 ml de éster acético. La solución clara obtenida se eva-
poró al vacío hasta la sequedad y el residuo aceitoso se frotó
con éster, produciéndose cristalización. Después de filtrar, se-

1 car y recristalizar desde etanol diluido se obtuvieron 11,8g
(82 % de la teoría) de éster con F. = 111 - 113°C.

Fórmula de suma $C_{16}H_{20}N_6O_8$ Peso molar = 424,39

Análisis: Calculado: C = 45,28% H = 4,75%

Hallado: C = 45,15% H = 4,70%.

5 Valor R_f (cromatografía de capa delgada): 0,70

[Adsorbente: Gel de diatomáceas (GF₂₅₄)

Medio resbalante: Butanol, saturado con
amoníaco al 3%].

10 Para la saponificación se disolvió el éster en etanol,
se agregó la cantidad equivalente de lejía sódica al 2n y se de-
jó reposar durante 14 horas a temperatura ambiente. La solución
amarilla se diluyó con agua, para alejar partes no saponifica-
das se extrajo con éster acético y la solución acuosa se acidu-
15 ló con ácido clorhídrico diluido. El ácido precipitado aceito-
samente, se extrajo con éster acético, se secó la solución de
éster acético y se decoloró con carbón. La solución de éster acé-
tico se extrajo en participaciones con solución de bicarbonato
sódico hasta que el valor pH importó 7 y la solución así obte-
20 nida se evaporó hasta sequedad en el vacío. Por mezcla del resi-
duo con acetona, separación por filtrado de partes no disueltas,
así como renovada evaporación al vacío y desecación a 100°C se
obtuvo la sal sódica como polvo blanco. Fue cromatográficamente
uniforme.

25 Valor R_f (Cromatografía de capa delgada): 0,13

[Adsorbente: Gel de diatomáceas (GF₂₅₄)

Medio resbalante: Butanol, saturado con
amoníaco al 3%].

309820

25 FEB 1958



- 26 -

1

E j e m p l o 16 : Ácido treo-1-p-nitrofenil-2-acidoacetil-aminopropan-1,3-diol-3-carbamidoisocaprónico, respectivamente metiléster de ácido isocaprónico.

5

Una mezcla de 5,9 g de treo-1-p-nitrofenil-2-acido-acetilaminopropan-1,3-diol, 3,4 g de metiléster de ácido-L-isocianatoisocaprónico y 4 ml de piridina se calentó en 40 ml de éster acético durante 1 hora a reflujo. Por evaporación de la solución al vacío se obtuvo el éster como aceite difícilmente cristalizable, que se sometió directamente a la saponificación. Para ello se añadieron 20 ml de etanol y 10 ml de lejía sódica 2n y se dejó reposar durante 5 horas a temperatura ambiente. Después se diluyó con agua y para la eliminación de impurezas se extrajo tres veces con éster acético.

10

15

Por acidulación de la solución acuosa con ácido clorhídrico diluido y extracción con éter se obtuvo una solución etérica del ácido, desde la que por adición de 4 ml de dibencilamina se precipitó una sal cristalizada. Después de aspirar, lavar con éter y secar se obtuvieron 7,5 g de sal de dibencilamina que, después de recristalización desde etanol mostró un F. de 158 a 160°C.

20

Fórmula de suma $C_{32}H_{39}N_7O_8$ Peso molar = 649,72

Análisis: Calculado: C = 59,16% H = 6,05%

Hallado: C = 58,90% H = 6,13%

Valor R_f (Cromatografía de capa delgada) : 0,25

25

Adsorbente: Gel de diatomeas (GF₂₅₄)

Medio resbalante: Etanol saturado con amoniaco al 3% 7.



1 La descomposición de la sal de dibencilami-
na se efectuó por sacudimiento de una suspensión en etanol di-
luido acidulado con ácido clorhídrico y extracción con un disol-
vente orgánico. Desde la fase orgánica puede obtenerse el ácido
5 como sal sódica por extracción con solución de bicarbonato sódico
y evaporación de la solución acuosa.

Ejemplo 17: Acido treo-1-p-nitrofenil-2-fenilacetamido-
propan-1,3-diol-3- carbamidoacético, respectivamente etiléster
de ácido acético.

10 a) Etiléster.

Una mezcla de 6,6 g (0,02 mol) de D-treo-1-
p-nitrofenil-2-fenilacetamido-propandiol-1,3 [preparado de D-
treo-1-p-nitrofenil-2-amino-propandiol-1,3 y fenilacetilcloruro
(F. = 110°C), $[\alpha]_D^{20} = + 4,8^\circ$ (c = 1, en etanol)], 40 ml de és-
15 ter acético, 4 ml de piridina y 2,4 ml de etiléster de ácido
isocianatoacético se calentó hasta ebullición durante 1 hora a
reflujo de refrigeración. El aceite obtenido al evaporar se so-
lidificó al frotar con éter. Después de recristalización desde
etanol/agua se obtuvieron 6,4 g (70%) de éster de F. 132 - 133°C.
20 Para el análisis se recristalizó todavía dos veces desde etanol/
agua. F. = 134°C.

Fórmula de suma $C_{22}H_{25}N_3O_8$

Análisis: Calculado: C = 57,51% H = 5,48%

Hallado: C = 57,59% H = 5,65%

25 $[\alpha]_D^{20} = + 18,7^\circ$ (c = 1, en etanol)

b) Sal de sodio.

La saponificación del éster se efectuó en
solución alcohólica acuosa con lejía sódica 2n. La elaboración

309820

25 FEB, 1968



- 28 -

1 usual dió por resultado un ácido aceitoso, que de manera conocida se pasó a la sal sódica. Se obtuvo un polvo blanco cromatográficamente puro.

Valor R_f (cromatografía de capa delgada): 0,20.

5 [Adsorbente: Gel de diatomáceas (GF₂₅₄)

Medio resbalante: Butanol, saturado con amoníaco al 3%].

$[\alpha]_D^{20} = +18,1^\circ$ (c = 1, en agua).

10 Ejemplo 18: Ácido treo-1-p-nitrofenil-2-fenoxiacetamidopropan-1,3-diol-3-carbamidoacético, respectivamente étiléster de ácido acético.

15 Una mezcla de 6,92 g de D-treo-1-p-nitrofenil-2-fenoxi-acetamidopropandiol-1,3 [preparado por acilización de D-treo-1-p-nitrofenil-2-aminopropandiol-1,3 con fenoxiacetilcloruro en acetona/ agua en presencia de bicarbonato sódico, F. = 132 - 133°C (desde etanol/agua).

Fórmula de suma $C_{17}H_{18}N_2O_6$

Análisis: Calculado: C = 58,95% H = 5,24%

Hallado: C = 58,80% H = 5,31%.

20 $[\alpha]_D^{20} = -48,1^\circ$ (c = 1, etanol)], 40 ml de éster acético, 4 ml de piridina, 2,4 ml de éster de ácido isocinatoacético se calienta durante 30 minutos a ebullición con refrigeración de reflujo. Por evaporación al vacío se obtuvo un aceite que no cristaliza, que se disolvió en 20 ml de etanol y por adición de 10 ml de lejía sódica 2n se saponificó. Después de reposar durante una hora a 40°C se diluyó con agua, se extrajo dos veces con éster acético y el ácido se precipitó desde la fase acuosa con ácido



1
clorhídrico. Después de extracción con éster acético, desecación y evaporación se obtuvieron 5,5 g de un residuo aceitoso que cristalizó desde etanol/agua. F. = 140 - 142°C.

5 Fórmula de suma $C_{20}H_{21}N_3O_9$

Análisis: Calculado: C = 53,69% H = 4,73%

Hallado: C = 53,52% H = 4,91%

$[\alpha]_D^{20} = -3,19^\circ$ (c = 1, en etanol).

10 Ejemplo 19: Acido treo-1-p-nitrofenil-2-benzamido-prop-
pan-1,3-diol-3-carbamido- α -glutárico, respectivamente dimetil-
léster de ácido glutárico.

a) Dimetiléster.

15 Una mezcla de 6,3 g de D-treo-1-p-nitrofenil-
2-benzamidopropandiol-1,3 [preparado de D-treo-1-p-nitrofenil-
2-aminopropandiol-1,3 y benzoilcloruro en acetona/agua en presen-
20 cia de bicarbonato sódico. F. = 172°C, $[\alpha]_D^{20} = -121,5^\circ$ (c = 1,
en etanol).

Fórmula de suma $C_{16}H_{16}N_2O_5$

20 Análisis: Calculado: C = 60,75% H = 5,10%

Hallado: C = 60,47% H = 5,18%],

25 40 ml de éster acético, 4 ml de piridina y 4 g de dimetiléster
de ácido L-isocianatoglutárico se calentó hasta ebullición du-
rante 30 minutos con refrigeración de reflujo. Después se eva-
poró hasta la sequedad y el residuo se cristalizó desde etanol/
agua. Se obtuvieron 4,7 g de éster con F. 161 - 163°C. Para el
análisis se recrystalizó dos veces desde etanol. F. = 165°C.

Fórmula de suma $C_{24}H_{27}N_3O_{10}$

309820

25 FEB. 1965



- 30 -

1

Análisis: Calculado: C = 55,70% H = 5,26%

Hallado: C = 56,02% H = 5,37%

$[\alpha]_D^{20} = -56,5^\circ$ (c = 1, en dimetilformamida).

b) Sal sódica.

5

La sal sódica obtenida por saponificación del éster con lejía sódica 2n, representó un polvo blanco, cromatográficamente puro.

Valor R_f (Cromatografía de capa delgada) : 0,68.

[Adsorbente: Gel de diatomáceas (GF₂₅₄),

10

Medio resbalante: Ácido acético glacial: Butanol:

Agua 60:20:20]

$[\alpha]_D^{20} = -39,9^\circ$ (c = 1, en agua)

15

Ejemplo 20 : Ácido treo-1-p-nitrofenil-2-benzamido-propan-1,3-1,3-diol-3-carbamido-acético, respectivamente etiléster de ácido acético.

a) Etiléster.

20

Una mezcla de 6,3 g de D-treo-1-p-nitrofenil-2-benzamidopropandiol-1,3 (véase ejemplo 19), 40 ml de éster acético, 4 ml de piridina y 2,4 ml de etiléster de ácido isocianatoacético se calentó hasta ebullición durante 30 minutos con refrigeración de reflujo. Después de evaporar al vacío se obtuvo un aceite que se solidificó al frotar con éter (6,9 g). Después de recrystalizar desde etanol/agua importó el F. 161 - 162°C.

25

Fórmula de suma $C_{21}H_{23}N_3O_8$

Análisis: Calculado: C = 56,63% H = 5,20%

Hallado: C = 56,45% H = 5,30%

$[\alpha]_D^{20} = +46,6^\circ$ (c = 1, en etanol).

3 0 9 8 2 0

25 FEB. 1957



1

b) Sal sódica.

Polvo blanco, cromatográficamente puro.

Valor R_f (cromatografía de capa delgada):

0,70

5

[Adsorbente: Gel de diatomáceas (GF₂₅₄)

Medio resbalante: Ácido acético glacial:

butanol: agua 60:20:20]

$[\alpha]_D^{20} = + 46,5^\circ$ (c = 1, en agua).

10

Ejemplo 21 : Ácido treo-1-p-nitrofenil-2-isobutiramido-
propan-1,3-diol-3-carbamidoacético, respectivamente etiléster
de ácido acético.

a) Etiléster

15

Una mezcla de 2 g de D-treo-1-p-nitrofenil-
2-isobutir-amidopropan-diol-1,3 [desde D- treo-1-p-nitrofenil-
2-amino-propandiol-1,3 y cloruro de ácido isobutírico en éster
acético/agua en presencia de bicarbonato sódico. F. = 138°C.

Fórmula de suma $C_{13}H_{18}N_2O_5$

20

Análisis: Calculado: C = 55,31% H = 6,43%

Hallado: C = 55,17% H = 6,54%

$[\alpha]_D^{20} = + 23,2^\circ$ (c = 1, en etanol)], 20 ml de éster acético,
14 ml piridina y 0,92 g de etiléster de ácido isocinatoacético
se calentó durante 40 minutos hasta ebullición con refrigeración
a reflujo, se evaporó hasta sequedad y el residuo se recrista-
lizó desde etanol/agua. Se obtuvo 2,1 g con el F. 137°C.

25

Fórmula de suma $C_{18}H_{25}N_3O_8$

Análisis: Calculado: C = 52,55% H = 6,12%

Hallado : C = 52,54% H = 6,20%

3 09820

25 FEB 1965



- 32 -

1 $[\alpha]_D^{20} = + 34,2^\circ$ (c = 1, en etanol).

b) Sal sódica.

Polvo blanco, cromatográficamente puro.

Valor R_f (Cromatografía de capa delgada):

5 0,15.

[Adsorbente: Gel de diatomáceas (GF₂₅₄),

Medio resbalante: Butanol, saturado con amoniacal al 3%]

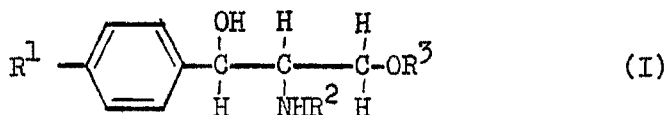
$[\alpha]_D^{20} = -18,5^\circ$ (c = 0,6, en agua).

10

Reivindicaciones de la Patente:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol con la fórmula general I :

15

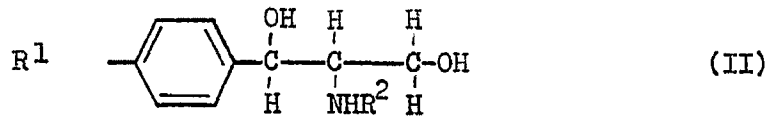


20 significando R^1 hidrógeno, un grupo de NO_2^- , $-\text{CN}-$, CH_3SO_2^- , $\text{CH}_3\text{S}-$, NH_3^- o de XCONH o un átomo de halógeno, especialmente Cl; X un resto alifático, aralifático o aromático, especialmente un resto de hidrocarburo, siendo R^2 un grupo de XCO , teniendo X el significado arriba indicado y siendo especialmente un grupo de $\text{Cl}_2\text{CHCO}-$ o de $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}$, simbolizando R^3 un resto de ácido carbamidocarboxílico o un resto de éster de ácido carbamidocarboxílico, así como de sales de los ácidos con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado porque se hace reaccionar compuestos de la fórmula general II :

25



1



5 en que R^1 y R^2 tienen el significado arriba indicado, con ésteres de ácido isocianatocarboxílico, el producto obtenido correspondiente de éster de ácido D-treo-1-fenil-1-amino-1,3-propandiol-carbamido-carboxílico eventualmente se saponificá al correspondiente ácido carbamidocarboxílico y en caso deseado se pasa el ácido obtenido a sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como material de partida de la fórmula general II se utiliza cloramfenicol.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como material de partida de la fórmula general II se utiliza [D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-acidoacetilamido-propan-1,3-diol.]

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como material de partida de la fórmula II se utiliza el homólogo de 4'-metil-sulfonilo del cloramfenicol.

20 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción del compuesto de la fórmula general II con los ésteres de ácido isocianatocarboxílico se efectúa en presencia de bases terciarias.

25 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el producto obtenido de éster de ácido-D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol-carbamido-carboxílico se saponifica en el correspondiente ácido carbamidocarboxílico utilizando hidróxidos de álcali o alcalino térreos

3 09820

25 FEB 1965

- 34 -

1

o carbonatos, aminas u oxialquilaminas.

5

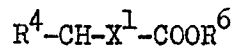
7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el ácido obtenido se transforma en sus sales con dibencilamina o derivados de la etilendiamina, por ejemplo, dibenciletilendiamina.

10

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico, se emplea éster de ácido α -isocianatocarboxílico.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea uno de la fórmula general.

15



i

N

"

CO

20

significando R^4 un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo hasta con 6 átomos de carbono, que eventualmente puede estar interrumpido por un heteroátomo, como azufre, un resto de carbalcoxi o de carbalcoxialquilo o un resto de arilo, R^6 un grupo de alquilo de bajo valor molecular, y X^1 un enlace directo de C-C o un agrupamiento $-(CH_2)_n-$, simbolizando n un número entero entre 1 y 6.

25

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea éster alquílico de ácido -isocianatoacético.

11.- Procedimiento según la reivindicación 9

309820

25 FEB 1966



- 35 -

1 caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea alquiléster de ácido L- α -isocianatoisocaprónico.

5 12.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea alquiléster de ácido α -isocianato- γ -metilmercaptobutírico.

13.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea alquiléster de ácido α -isocianatoisovaleriánico.

10 14.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea alquiléster de ácido α -isocianatopropiónico.

15 15.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se utiliza metiléster de ácido α -isocianato(fenil)-acético.

16.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea metiléster de ácido α -isocianatoglutárico.

20 17.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea metiléster de ácido α -isocianatosuccínico.

18.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como éster de ácido isocianatocarboxílico se emplea metiléster de ácido ξ -isocianatocaprónico.

25 19.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de D-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sóla de sus caras.

Madrid, 25 FEB. 1965

CARLOS ROEB
P.