

331099



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

por VEINTE años

en España, a favor de Don GABRIEL PALOMO COLL, de nacionalidad española, residente en BARCELONA, calle Jorge Girona Salgado, -10-52-22, cuya Patente se refiere a:

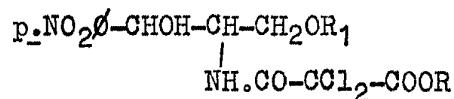
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CARBALCOXI-ACILAMIDAS Y ACILAMIDAS N-SUSTITUIDAS".

-o-o-o-o-o-

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

Las sustancias que se describen en la invención, como intermedios del proceso de preparación de cloranfenicol y sus ésteres, son valiosas no solamente por sus propiedades antibióticas, sino también por su utilización en el proceso que se describe en la memoria, objeto de la presente invención.

El proceso de preparación de carbalcoxi-acilamidas consiste en hacer reaccionar un dicloromalonato de alquilo o el correspondiente hemiester con DC-)treo-1 p nitrofenil-2-amino-1, propanol 3 sustituido para obtener el compuesto de fórmula general siguiente:



en la que R puede ser un metal alcalino o un grupo alquilo y



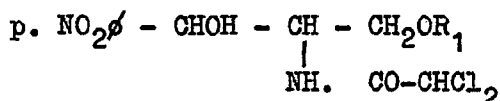
R₁ un grupo acilo o hidrógeno.

Los productos de la anterior fórmula, tratados con una base alcalina en el caso de ser R un alquilo son aislados mediante salificación los productos con la fórmula más arriba indicada siendo R un metal alcalino.

51.-

A continuación se procede sometiendo a temperatura moderada las sales alcalinas de la fórmula anteriormente expresada a la acción de ácidos minerales o inorgánicos para obtener los compuestos de fórmula general siguiente

10.-



en la que R₁ tiene la significación indicada anteriormente.

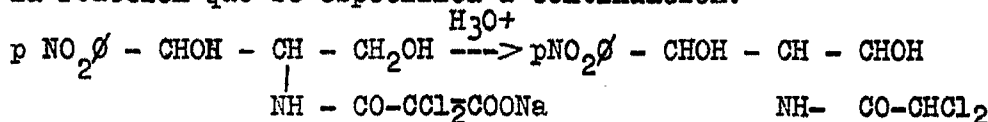
El proceso presenta varias alternativas, siendo una de ellas la combinación de la base D (-)treo - 1,p nitrofenil -2- amino - 1,3 propanodiol con el hemiester del ácido dicloromalónico y el producto resultante, hacerlo reaccionar con un cloruro de ácido, obteniéndose el ester sustituido en la posición tres.

15.-

20.-

La actividad antibiótica de los productos expresados con la fórmula primeramente indicada, posiblemente puede ser atribuida a la capacidad que posee el organismo de producir conocido antibiótico cloranfenicol o sus esteres mediante la reacción que se especifica a continuación:

25.-



Las ventajas que presenta el proceso, es la facilidad de preparación de tales productos y su sencilla descomposición en medio ácido, siendo económico tanto en la prepara-



ción del cloranfenicol como sus esteres.

EJEMPLO I

- Se disuelven 22,8 partes de dicloromalonato de -
etilo en 60 partes de metanol, añaden 23,2 partes de D(-)
5.- treo - 1 p nitrofenil -2-amino 1,3 propanodiol. Se agita ca-
lentando a 40°C durante 3 horas y se vierte sobre 150 ml. de
agua, se decanta el aceite separado y lava con agua, aislán-
dose 40 partes de D(-) treo -1 p nitrofenil -2- carbetoxidi-
cloroacetamido -1,3 propanodiol, que se disuelve en una mez-
10.- cla de 60 partes de metanol y 30 partes de agua. A una tem-
peratura de 30°C se añaden lentamente 4 partes de hidróxido
sódico disueltos en 10 partes de agua. Terminada la adición
el pH se lleva a 1-2 con ácido clorhídrico y mantienen a -
40° C durante 2 horas, para descomponer la sal sódica, se -
15.- diluye con agua ajustando el pH = 7 y enfria. El producto
aislado se cristaliza del alcohol, aislando 28 partes de -
cloranfenicol con $F = 150-2^{\circ} C$ y $[\alpha]_D^{22} = +19,5$ (Etanol)

EJEMPLO II

- Se adicionan 40 partes de DC(-)treo-1 p nitrofenil
20.- -2- carbetoxidicloroacetamido -1,3 propanodiol en 100 partes
de piridina conteniendo 28 partes de cloruro de palmitoilo -
y se tiene agitando a 25°C durante seis horas, la solución
resultante se vierte sobre 250 partes de agua acidulada, se
filtra el precipitado, lava y seca obteniéndose 3-palmitoil
25.- derivado el cual se suspende en 150 partes de ácido sulfúrico
60% y agita calentando a 40°C. Filtrado y seco se cristaliza
del benceno-acético, obteniéndose 46 partes del palmitato de
cloranfenicol $F = 88-90^{\circ} C$ y $[\alpha]_D^{25} = 5,1$ (acetato de etilo).



Con cloruro de estarcilo resulta el estearato con F= 91-2°C
[α]_D²⁵ = +5,76 (acetato etilo).

EJEMPLO III

5.- Se calienta a reflujo 40 partes de sal sódica obtenida del D(-)treo-1 p nitrofenil -2- carbetoxidicloroacetamido -1,3 propanodiol según el ejemplo I, 60 partes de dimetilformamida y 9 partes de anhídrido succinico, durante 2 horas. A continuación se vierte sobre 200 partes de agua acidulada, agita a 40°C durante 1 hora se extrae con acetato de etilo, de nuevo se extrae de la fase orgánica con solución de bicarbonato sódico, acidula y filtra el precipitado, obteniéndose 20 partes de succinato de cloranfenicol con F= 126-127°C [α]_D²⁵ = +25 (etanol).

EJEMPLO IV

15.- Operando como en el ejemplo 2º, utilizando 16,6 partes de cloruro de cinamoilo, son obtenidos 21 partes de cinamato de cloranfenicol, cristalizando del etanol-agua con F= 123-4°C.

N O T A

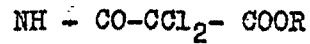
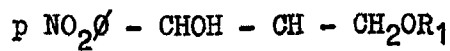
20.- Se declaran como de novedad y propiedad para todo el territorio español el contenido de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- "Procedimiento de obtención de carbalcoxi-acilamidas y acilamidas n-sustituidas", caracterizado por hacer reaccionar la base D (-)treo-1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol con dicloromalonato de dialquilo y el producto de la condensación con un cloruro de ácido en presencia de bases



para obtener un compuesto de formula general



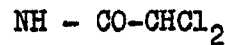
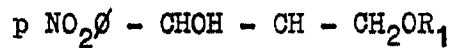
en el que R_1 puede ser hidrógeno o un grupo acilo y R un grupo alquilo o un metal alcalino y ϕ un anillo aromático.

5.-

2ª "Procedimiento de obtención de carbalcoxi-acilamidas y acilamidas n-sustituidas", caracterizado por someter los productos de la anterior fórmula, según nota 1ª, a un tratamiento con ácido minerales para obtener un com-

10.-

puesto de formula general



en la que R_1 y ϕ tiene el significado dado anteriormente.

15.-

3ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CARBALCOXI-ACILAMIDAS Y ACILAMIDAS N-SUSTITUIDAS".

Todo ello, conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de CINCO hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid 10 de Septiembre 1.966

E. GONZALEZ VACAS
P./P.