

350627

P.- 37.452

AF/RB/9588
Nº 1.161 E

19 FEB. 1968



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS O-3-MONOFOSFATOS DE D-TREO-1-PARA-X-FENIL 2-DICLOROACETAMIDO PROPANO 1,3-DIOLES" (Clase Internacional CO7c A61k)

=====
El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de antibióticos.

5 Más particularmente, el invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de los O-3-monofosfatos de D-treo-1-para-X-fenil-2-dicloroacetamido-propa-
no-1,3-dioles, compuestos en los cuales X representa el grupo nitro o metilsulfonilo, así como sales terapéu-
ticamente compatibles de estos compuestos.

10 Con fines de simplificación, dichos compues-

15.2.68.



tos serán designados cada vez que esto parezca útil, como fosfatos de cloramfenicol y de tiamfenicol y sus sales.

5 Se sabe que en 1950, A.R. POGGI y colaboradores habían pensado poder preparar el fosfato de cloramfenicol por acción directa del ácido fosfórico sobre el antibiótico. [Rev. assoc. bioquim. Argentina, 15, 273 (1950) resumido en Chemical Abstracts 45, 8722 g/.

10 Las tentativas ulteriores de H.S.MOSHER y colaboradores (J.A.C.S. 75 [1953] página 4899) para preparar un derivado hidrosoluble de cloramfenicol por fosforilación, no han conducido más que a la obtención de un éster fosfórico, cíclico, desprovisto de actividad antibiótica. Los autores americanos no han llegado a reproducir las experiencias de sus predecesores y han obtenido la
15 conclusión, sobre la base de las constantes físicas, de la identidad entre su producto cíclico y el de POGGI y colaboradores.

Los fosfatos de antibióticos obtenidos según el procedimiento del invento, y especialmente sus sales,
20 son compuestos que poseen propiedades terapéuticas muy interesantes. Gracias a su gran solubilidad en agua, constituyen formas de administración particularmente preciosas de los antibióticos en cuestión, de los que permiten una administración masiva, sin intolerancia fisiológica.

25 El procedimiento de preparación de estos nuevos derivados se encuentra ilustrado por el esquema de reacción anejo. Sin embargo, mientras que la preparación del fosfato de cloramfenicol se efectúa según el procedimiento anteriormente expuesto partiendo del antibiótico
30 propiamente dicho, la obtención del fosfato de tiamfenicol



se realiza tomando como materia prima no el antihistamico,
sino el derivado que tiene, en lugar del grupo metilsulfo
nilo, el grupo metiltio, el cual es transformado al final
de la síntesis en la sulfona correspondiente. El procedi-
5 miento del invento está caracterizado esencialmente por
que se hace actuar, en presencia de una base terciaria, al
clorofosfonato de dibencilo sobre el D-treo-1-para-Z-fenil
2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, II, (con Z = NO₂- o
CH₃S-), se hidroliza en medio ácido al fosfato de O-3[-D-
10 treo 1-para-Z-fenil 2-dicloroacetamido propano-1,3-diol] y
de dibencilo, III, formado, se obtiene el O-3-monofosfa
to del D-treo-1-para-Z-fenil 2-amino propano 1,3-diol, IV,
sobre el que se hace actuar una base terciaria, después
un dicloroacetato de alcoholo inferior, y finalmente una
15 sal hidrosoluble de metales alcalino-térreos, en cantidad
calculada para saturar las dos funciones ácidas del mono-
fosfato, se obtiene la sal alcalino-térrea del O-3-monofos
fato de D-treo-1-para-Z-fenil 2-dicloroacetamido propano
1,3-diol, V, sobre el que se hace actuar, en cantidad co-
20 rrespondiente a 2 funciones ácidas por átomo de metal, un
ácido cuyas sales alcalino-térreas son insolubles, se eli
mina por filtración la sal alcalino-térrea insoluble for-
mada, se obtiene el O-3-monofosfato de D-treo-1-para-Z-fe
nil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, VI, se oxida el
25 grupo metiltio a un grupo metilsulfonilo en el caso en que
Z = CH₃S-, se obtiene el O-3-monofosfato de D-treo 1-para
-X-fenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, Ia, (con
X = NO₂- o CH₃SO₂-), después se salifica eventualmente el
monofosfato Ia con una base orgánica o con un agente alca
30 lino conveniente, para obtener las sales Ib correspondien

15.2.68.



tes.

En la continuación de la exposición, las letras X y Z conservarán el significado antedicho, a saber: X = NO₂- o CH₃SO₂-; Z = NO₂- o CH₃S-.

5 El procedimiento del invento puede estar caracterizado además por los puntos siguientes:

La base terciaria, en presencia de la cual se efectúa la condensación del clorofosfonato de dibencilo y del compuesto II, es preferentemente la piridina, la 2,6-lutidina o la metil-etilpiridina. Esta condensación se efectúa convenientemente a una temperatura comprendida entre +10°C y -30°C.

15 Como ácido utilizado para efectuar la hidrólisis del compuesto III, se escoge convenientemente el ácido sulfúrico. No obstante, puede ser igualmente conveniente el ácido clorhídrico.

La base terciaria utilizada para salificar el monofosfato 2-aminado, IV, es preferiblemente una trialcohilamina, tal como trietilamina o tripropilamina. El dicloroacetato de alcohol inferior, al que se condensa con el monofosfato 2-aminado, IV, es por ejemplo el dicloroacetato de metilo o de etilo. La salificación con la base terciaria y la condensación con el dicloroacetato de alcohol inferior se efectúan en un disolvente polar, tal como un alcohol. La sal alcalino-térrea hidrosoluble utilizada para insolubilizar el monofosfato obtenido por condensación con el dicloroacetato de alcohol inferior es, por ejemplo, el cloruro de calcio. La formación de la sal alcalino-térrea insoluble se efectúa en medio acuoso.

30 Como ácido con sal alcalino-térrea insoluble

15.2.68.



que se hace reaccionar con la sal alcalino-térrea del monofosfato, V, se escoge convenientemente el ácido sulfúrico.

5 Esta reacción se efectúa de manera cómoda en medio acuoso y en presencia de un tercer disolvente poco miscible en agua.

10 Cuando el monofosfato ácido, VI, comprende el grupo $\text{CH}_2\text{S}-$, la oxidación de este grupo se efectúa convenientemente mediante un perácido, por ejemplo el ácido perbenzoico, el ácido perftálico, el ácido peracético, el ácido metacloroperbenzoico, etc. y se trabaja en presencia de un disolvente inerte con relación al agente oxidante.

15 La base orgánica que se utiliza para salificar el monofosfato ácido, Ia, es por ejemplo un aminoácido, tal como la alanina o la glicocola.

20 El agente alcalino conveniente utilizado para salificar el monofosfato ácido, Ia, es una sal de ácido débil, tal como por ejemplo el carbonato ácido, el acetato o el propionato del catión metálico monovalente deseado.

Por ser higroscópicas las sales Ib obtenidas, su secado se efectúa bajo buen vacío, a la temperatura más baja posible.

25 Cuando se prepara una sal del cloramfenicol, no se efectúa oxidación intermedia, y entonces no es útil aislar el ácido VI formado. Se puede realizar la salificación directamente sobre la solución acuosa obtenida después de la eliminación de la sal alcalino-térrea insoluble.

30 El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero
23.3.68.

sin aportar ningún carácter limitativo.



Ejemplo: Sal monosódica del 0-3-monofosfato de D-treo-1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, Ib, con X = NO₂⁻ e Y = Na.

5 Etapa A: Fosfato de 0-3-D-treo 1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol y de dibencilo, III, con Z = NO₂

En 65 cm³ de piridina se disuelven, al abrigo de la humedad 32,35 g de D-treo-1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, se enfría la solución obtenida hasta -25°C, y se introducen en 35 minutos, 36,5 g del clorofosfonato de dibencilo [producto preparado poniendo en aplicación el procedimiento de KENNER, TODD y WEYMOUTH, J. Chem. Soc. página 3.675 (1952)] manteniendo la temperatura del medio de reacción en -25°C. Se sigue agitando durante 2 horas a -10°C, se añade agua, se agita, después se vierte en una mezcla de solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y de hielo. Se aísla el precipitado formado por filtración con succión, se disuelve en acetato de etilo, se lava la solución orgánica obtenida sucesivamente con una solución acuosa diluída de ácido clorhídrico, con agua, con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. La solución orgánica es secada, y después es concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. De esta manera se aíslan 69,1 g de fosfato de 0-3-D-treo-1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol y de dibencilo bruto, utilizado tal como está para la etapa siguiente.

Una muestra de este producto es purificada por cromatografía sobre gel de sílice, $\alpha / \beta / \frac{20}{D} = + 12$

15.2.68.



$\pm 1,52$ ($c = 0,6\%$, en cloroformo).

Análisis : $C_{25}H_{25}Cl_2N_2PO_8 = 583,36$

Calculado : C% 51,47 H% 4,32 Cl% 12,16 N% 4,8 P% 5,3

Encontrado: 51,4 4,4 12,2 4,6 5,3

5 Espectro U.V. (en etanol) :

Inflexión hacia 265 $m\mu$ $\xi = 9\ 450$

Máximo a 269-270 $m\mu$ $\xi = 9\ 975$

Por lo que se sabe, este producto no está descrito en la bibliografía.

10 Etapa B: 0-3-monofosfato del D-treo 1-paranitrofenil 2-amino propano 1,3-diol, IV, con Z = NO₂.

En 210 cm^3 de solución acuosa normal de ácido sulfúrico, se introducen, bajo borboteo de nitrógeno, 69,1 g de fosfato de 0-3-D-treo 1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol y de dibencilo bruto, se calienta a reflujo el medio de reacción y se mantiene el reflujo durante 8 horas. Se enfría, se decanta el alcohol bencílico formado, se extrae la fase acuosa con éter etílico, se añaden 570 cm^3 de una solución acuosa de barita 0,367 N, para neutralizar exactamente el ácido sulfúrico, se elimina por filtración el sulfato de bario formado, y se concentra el filtrado hasta pequeño volumen, bajo presión reducida. Se filtra con succión el precipitado formado, se seca y se obtienen 24,4 g de 0-3-monofosfato del D-treo-1-paranitrofenil 2-aminopropano 1,3-diol, bruto, de punto de fusión superior a 280°C, utilizado tal como está para la etapa siguiente.

La hidrólisis, bajo las mismas condiciones que anteriormente, del derivado bencilado puro proporciona un producto más puro, de punto de fusión superior a 280°C,

15.2.68.



$\alpha / D = + 6,5^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1\%$, en sosa N).

Análisis : $C_9H_{13}N_2PO_7 = 292,17$

Calculado : C% 36,99 H% 4,48 N% 9,59

Encontrado: 37,4 4,6 9,2

5 Espectro U.V. (en etanol) :

Máximo a 270-271 m μ $\xi = 9\ 380$

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Etapa C: Sal dicálcica del O-3-monofosfato de D-treo 1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, V, con Z = NO₂.

En una mezcla de 315 cm³ de metanol y de 21 cm³ de trietilamina, se introducen 21,2 g de O-3-monofosfato del D-treo-1-paranitrofenil 2-amino propano 1,3-diol
15 bruto, se agita y se elimina por filtración el producto insoluble que persiste. Se añaden al filtrado 70 cm³ de di cloroacetato de metilo, se calienta a reflujo la solución de reacción y se mantiene el reflujo durante 1 hora y 30 minutos, se enfría y se concentra hasta sequedad bajo pre
20 sión reducida. Al residuo se añade agua y se lleva el pH del medio a 8,0 por adición de trietilamina. Se extrae la fase acuosa alcalina con éter, se añade a la fase acuosa 102% de la cantidad teórica de cloruro de calcio con 2H₂O, bajo forma de una solución acuosa. El precipitado
25 formado es aislado por filtración con succión, y después del secado se obtienen 17,4 g de sal dicálcica del O-3-monofosfato de D-treo 1-paranitrofenil-2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, de punto de fusión superior a 280°C, $\alpha / D = +22^\circ$ ($c = 0,5\%$, en acetona).



Análisis : $C_{11}H_{11}Cl_2N_2PO_8Ca = 441,19$

Calculado : C% 29,94 H% 2,51 N% 6,35 Cl% 16,07

Encontrado: 29,7 2,7 6,0 15,7

5 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa D: Sal monosódica del 0-3-monofosfato de D-treo-1-paranitrofenil-2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, Ib, con X = NO₂ - e Y = Na

10 En una mezcla de 47 cm³ de solución acuosa 3 N de ácido sulfúrico y de 250 cm³ de acetato de etilo, se introducen 31 g de sal dicálcica del 0-3-monofosfato de D-treo 1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol y se agita vigorosamente la suspensión obtenida durante varios minutos. Se elimina por filtración el sulfato de calcio formado, se separa la fase orgánica por decantación, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos con la fase orgánica principal, se lava la solución orgánica obtenida con agua salada, se seca, se concentra hasta sequedad bajo presión reducida y se obtiene el 0-3-monofosfato de D-treo 1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, VI, bruto.

15 Este producto es disuelto en 300 cm³ de agua, se añade negro animal, se filtra, se lleva el pH del filtrado hasta $3,8 \pm 0,1$ por adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se añade de nuevo negro animal, se filtra, y después se evapora el agua a baja temperatura bajo presión reducida, es decir por liofilización.

25 Se obtienen así 21,8 g de sal monosódica del 0-3-monofosfato de D-treo 1-paranitrofenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, P. de F. = 160°C aproximadamente,

15.2.68.



poco neto, / $\alpha / D = +5,5^{\circ}$ ($\rho = 1\%$, en agua)

Análisis : $C_{11}H_{12}Cl_2N_2PO_8Na = 425,12$

Calculado : C% 31,08 H% 2,84 Cl% 16,68 N% 6,6 Na% 5,4

Encontrado: 31,0 3,0 16,5 6,3 5,25

5 Espectro U.V. (etanol) :

Max. 274 $m\mu$ { = 9 480

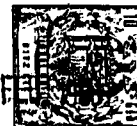
Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 La presente solicitud que corresponde a la pre
sentada en Francia, el 20 de Febrero de 1967, bajo el número P.V. 95.617, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de preparación de los 0- β -monofosfatos de D-treo-1-para-X-fenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-dioles, en los que X representa el grupo ni
20 tro o metilsulfonilo, así como sus sales terapéuticamente compatibles, caracterizado porque se hace actuar en presencia de una base terciaria, al clorofosfonato de dibencilo sobre el D-treo 1-para-Z-fenil 2-dicloroacetamido pro
24 pano 1,3-diol con Z = NO_2- o CH_3S- , se hidroliza en medio



ácido el fosfato de O-3/D-treo-1-para-Z-fenil 2-dicloroace-
 tamido propano 1,3-diol⁷ y de dibencilo formado, se obtie-
 ne el O-3-monofosfato del D-treo-1-para-Z-fenil 2-amino
 propano 1,3-diol, sobre el que se hace actuar una base
 5 terciaria, después un dicloroacetato de alcohol inferior,
 y finalmente una sal hidrosoluble de metal alcalino-térreo,
 en cantidad calculada para saturar las dos funciones áci-
 das del monofosfato, se obtiene la sal alcalino-térrea
 del O-3-monofosfato de D-treo 1-para-Z-fenil 2-dicloroace-
 10 tamido propano 1,3-diol sobre el que se hace actuar, en
 cantidad correspondiente a dos funciones ácidas por átomo
 de metal, un ácido cuyas sales alcalino-térreas son insó-
 lubles, se elimina por filtración la sal alcalino-térrea
 insoluble formada, se obtiene el O-3-monofosfato de D-treo
 15 1-para-Z-fenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, se oxi-
 da el grupo metiltio a un grupo metilsulfonilo en el caso
 en que $Z=CH_3S-$, se obtiene el O-3-monofosfato buscado del
 D-treo 1-para-X-fenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol
 con $X = NO_2^-$ o $CH_3SO_2^-$, después se salifica eventualmente
 20 al monofosfato con una base orgánica o con un agente alca-
 lino, para obtener las sales correspondientes.

2.- Un procedimiento según la reivindicación
 1, caracterizado porque la base terciaria, en presencia
 de la cual se efectúa la condensación del clorofosfonato
 25 de dibencilo y del diol de partida, es la piridina.

3.- Un procedimiento según la reivindicación
 1, caracterizado porque el ácido utilizado para efectuar la
 hidrólisis del fosfato de O-3/D-treo 1-para-Z-fenil-2-di-
 cloroacetamido propano 1,3-diol⁷ y de dibencilo es el áci-
 30 do sulfúrico.

15.2.68.



- 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la base terciaria que se hace reaccionar con el monofosfato 2-aminado es la trietilamina.
- 5 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el dicloroacetato de alcohol inferior, que se utiliza para fijar el grupo 2-dicloroacetamido sobre el monofosfato 2-aminado, es el dicloroacetato de metilo.
- 10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal alcalino-térrea hidrosoluble utilizada para insolubilizar al monofosfato obtenido después de la condensación con el dicloroacetato de alcohol inferior es el cloruro de calcio, y esta salificación se efectúa en medio acuoso.
- 15 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido que se hace reaccionar con la sal mono-alcalino-térrea del O-3-monofosfato de D-treo-1-para-Z-fenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-diol, es el ácido sulfúrico, y se trabaja en medio acuoso en presencia de acetato de etilo.
- 20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación del grupo metilico a un grupo metilsulfonylo se efectúa por acción del ácido peracético.
- 25 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente alcalino utilizado para salificar el monofosfato ácido liberado por acidificación de la sal mono-alcalino-térrea del O-3-monofosfato de D-treo 1-para-X-fenil-2-dicloroacetamido propano 1,3-diol,
- 30

es el bicarbonato de sodio.



10.- Un procedimiento de preparación de los 0-3-monofosfatos de D-treo-1-para-X-fenil 2-dicloroacetamido propano 1,3-dioles.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

Alberto de Euzkadi

G.D.S.

15.2.68.

