

205482

205482

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

que por 20 años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de DON ADOLF CHRISTIAN JOSEPH OFFERMANN, de nacionalidad alemana, domiciliado en Berigsch-Gladbach, Hauptstrasse 1-9 (Alemania), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINOACIDOS ORGANICOS Y DE SUS DERIVADOS N-SUBSTITUIDOS".

- o - o - o - o -

El invento en cuestión que es objeto de la presente patente cuyo registro se solicita se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de aminoácidos orgánicos y de sus derivados N-substituidos los cuales no contienen el radical aminico y el N-substituyente, respectivamente, en la posición -  $\alpha$  , sino en cualquier otra posición.

5

Los  $\alpha$  -aminoácidos existen como es sabido en la naturaleza y su elaboración y transformación en los correspondientes preparados se realiza con relativa facilidad. La



10 elaboración de los aminoácidos orgánicos cuyo grupo amino-  
co no pertenece a la posición  $\alpha$  - es sin embargo bastante  
difícil y complicado.

Hoy día se emplean para la obtención de los ami-  
noácidos orgánicos mencionados entre otras materias orgáni-  
cas p.ej. los ketoácidos orgánicos, pues sus combinaciones  
15 de hidrazona se transforman en aminoácidos orgánicos.

Otro procedimiento conocido parte de las bases  
cíclicas, p.ej. de la benzilpiperidina; ésta reacciona  
con pentacloruro de fósforo y cianuro potásico, y se ob-  
tiene como resultado combinaciones de cianógeno, las cuales  
20 son transformadas mediante una adecuada saponificación en  
aminoácido orgánico -  $\alpha$  .

Para la obtención de los aminoácidos orgánicos  
N-substituidos hace falta aún otro procedimiento, en el  
cual se substituye adecuadamente los aminoácidos orgánicos  
25 obtenidos en las reacciones anteriormente mencionadas.

El procedimiento conocido y practicado comunmen-  
te para la obtención de los aminoácidos orgánicos N-subs-  
tituidos es el siguiente: se emplean combinaciones orgáni-  
cas nitrogenadas las cuales contienen asociado y unido con  
30 el nitrógeno un hidrógeno sustituible por un metal; di-  
chas combinaciones reaccionan en forma de sus combinacio-  
nes alcalino-metálicas o alcalino-terreas con  $\alpha$  -lactonas.

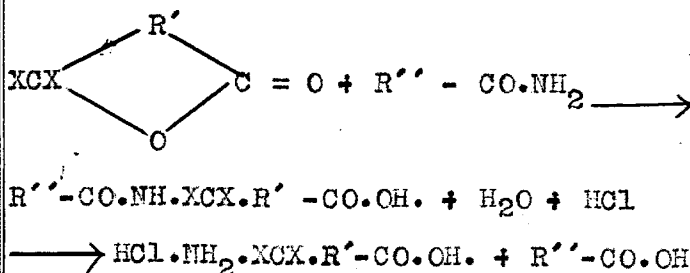
El procedimiento que nos ocupa en la presente  
patente se distingue esencialmente de todos los métodos  
35 conocidos y practicados hasta hoy, pues para la obtención  
de los aminoácidos orgánicos y de sus derivados N-subs-  
tituidos no hace falta el conocido método de fabricación,  
costoso y complicado, para obtener las combinaciones al-



40 calino-metálicas o alcalino-terreas de las correspondien-  
 tes combinaciones orgánicas nitrogenadas y p.ej. del meti-  
 lato sódico, sino el invento en cuestión señala y ofrece  
 caminos nuevos para la obtención de este producto farmacéu-  
 tico tan importante.

45 En los laboratorios anejos a las fábricas del so-  
 licitante éste, después de infinitos ensayos, pudo compro-  
 bar y averiguar, que se obtiene por medios muy sencillos  
 y poco complicados importantes rendimientos de aminoácidos  
 orgánicos y de sus derivados N-sustituídos los cuales no  
 50 contienen el grupo amino y el N-sustituyente, respectivamen-  
 te, en posición - alfa - -  $\alpha$  -, sino en cualquier otra po-  
 sición conveniente, si se emplea para la elaboración y la  
 reacción en cuestión lactonas o lactonas sustituidas las  
 cuales entran en reacción química con las amidas del ácido  
 55 carbonado; el producto obtenido del proceso químico ante-  
 riormente mencionado consiste en aminoácidos orgánicos N-  
 sustituidos, los cuales son convenientemente saponifica-  
 dos, para obtener por fin el medicamento anhelado. En el  
 caso en el cual se emplea para la puesta en práctica del  
 60 procedimiento que nos ocupa una lactona sustituida, y sapo-  
 nificándose el producto de la reacción química con ácido  
 clorhídrico, entonces se puede explicar el proceso en cues-  
 tión mediante la siguiente fórmula, respectivamente ecua-  
 ción de reacción.

65





70

En la ecuación expuesta significa R' una cadena substituida o no substituida de carbonos cuyo número de términos ascende por lo menos a 1; R'' indica hidrógeno, v. gr. un radical alifático, aromático, alicíclico o heterocíclico. El signo X indica p.ej. la presencia de hidrógeno o de un radical de hidrocarburos, pero jamás indicará la mencionada letra la presencia de azufre, oxígeno o nitrógeno.

75

80

Para la obtención de los aminoácidos orgánicos y de sus derivados N-substituidos se transforman en un proceso químico lactonas o lactonas substituidas mediante el empleo de amidas, calentándose la mezcla convenientemente durante la reacción y excluyéndose simultaneamente toda humedad; como resultado se obtiene los aminoácidos N-substituidos, los cuales se transforman mediante una adecuada saponificación en aminoácidos, el producto, respectivamente el medicamento cuya obtención se pretende.

85

90

Como materias primas se emplearán las conocidas lactonas, p.ej. la propanil-lactona, butiro-lactona, la lactona valeriánica, lactona caprilica y sus correspondientes homólogos.

95

Si se pretende la obtención de un grupo de acilamina en una determinada posición, y si se quiere evitar que se acilen los restantes grupos acilables, entonces se emplearán para la obtención de los aminoácidos orgánicos N-substituidos con grandes ventajas lactonas substituidas con grupos acilables.

100

Pero en el caso en el cual se quiere obtener como producto final del proceso químico los aminoácidos orgánicos, entonces se emplearán lactonas substituidas con tales grupos, los cuales reaccionan con el amoniaco. Como ejem-



plo de tales grupos se menciona por su destacada importancia los halógenos. El resultado de la reacción que nos ocupa son aminoácidos orgánicos que contienen determinadas cantidades de halógeno.

105

Las mencionadas lactonas reaccionan con amidas alifáticas, aromáticas, alicíclicas o heterocíclicas; a título de ejemplo se menciona como tales amidas las siguientes: la formamida, acetamida, además la amida del ácido propiónico, del benzoilo, del ácido palmítico, del ácido salicílico y del ácido esteárico.

110

La saponificación de los aminoácidos orgánicos N-substituidos se efectúa al calor con ácidos o lejías, p.ej. ácido clorhídrico o lejías de sosa. Los aminoácidos orgánicos obtenidos por el procedimiento que nos ocupa son concentrados al vacío hasta que cristalicen y secados a continuación mediante un secante apropiado, como lo es p. ej. el cloruro de calcio.

115

Se pudo comprobar que los aminoácidos orgánicos y sus derivados N-substituidos son de primera calidad y representan un importante producto farmacológico, cuya obtención económica influye ya hoy el recetario médico.

120

### ENSAYOS

#### Ensayo 1.-

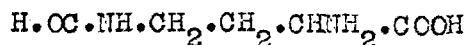
Se calentaron en un matríz adecuado durante una media hora hasta una hora 19 partes en peso  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -butirolactona con 8,2 partes en peso de formamida hasta una temperatura de 180° C, estando cerrado el matríz en cuestión con sílice gelatinosa. Después de haberse enfriado el producto de la reacción se cristalizó éste en acetona,

125



130 y se secó actoseguido sobre cloruro de calcico en un dispositivo adecuado.

La combinación hallada tenia la fórmula química siguiente:



135 Del análisis resultó, que la combinación contenia las siguientes cantidades en carbono e hidrógeno:

Calculado: 41,1 % C y 6,85 % H

Hallado: 41,5 % C y 7,00 % H

140 De este aminoácido orgánico  $\gamma$ -N-substituido se mezclaron 6,5 g con 50 cm<sup>3</sup> ácido clorhídrico al 5%; la indicada combinación fué calentada hasta 60-80° C. durante dos horas, siendo agitada vivamente durante todo el proceso del calentamiento. Se concentró a continuación al vacio el cloruro de hidrógeno del -- $\alpha$ ,  $\gamma$ --ácido diaminobutílico hasta

145 que se obtuvo cristales; estos fueron secados sobre cloruro de calcio en un dispositivo secador adecuado.

Del análisis resultó, que la combinación contenia las siguientes cantidades en carbono e hidrógeno:

Calculado: 25,12 % C y 6,29 % H.

150 Hallado: 25,50 % C y 6,30 % H.

#### Ensayo 2.-

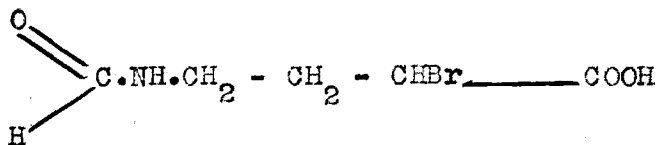
Se calentaron durante 6 horas hasta 105-120° C. 165 g (1mol)  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butirolactona con 67,5 g formamida en un matríz adecuado el cual estaba cerrado con sílice gelatinosa; durante todo el proceso de calentamiento se

155 agitó vivamente la combinación química dispuesta en el matríz en cuestión. Después del enfriamiento previsto se destiló el producto de la reacción.

La combinación que resultó del proceso químico



160 anteriormente mencionado hervia a los 123° C. en una presión de 5 mm Hg y tenia la fórmula siguiente:



165 Del análisis resultó el siguiente contenido en carbono y en hidrógeno:

Calculado: 28,55 % C y 3,81 % H

Hallado: 29,99 % C y 3,50 % H

El rendimiento corresponde al 45 % de la teoria. La saponificación de las combinaciones obtenidas se efectuó del mismo modo como la del ejemplo 1.

170

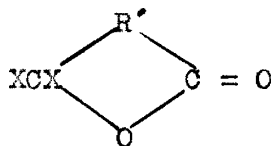
- REIVINDICACIONES -

Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de:

175

1.- Procedimiento para la obtención de aminoácidos orgánicos y de sus derivados N-substituidos, caracterizado por el hecho de que lactonas y lactonas substituidas pertenecientes a la fórmula general

180



en la cual significa R' una cadena substituida o no substituida de carbonos cuyo número de términos es por lo menos 1 y en la que X indica hidrógeno o un radical de hidrocarburo pero jamás la presencia de azufre o nitrogeno u oxígeno, son transformadas con las amidas de los ácidos orgánicos mediante un calentamiento adecuado y la conveniente exclusión de humedad en aminoácidos N-substituidos, los cuales son saponificados en los casos dados a discreción

185



190

con ácidos o lejías, p.ej. ácido clorhídrico o lejía de sosa, para obtener de este modo los pretendidos aminoácidos orgánicos.

195

2.- Procedimiento para la obtención de aminoácidos orgánicos y de sus derivados N-sustituídos según reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se emplean para la obtención de aminoácidos orgánicos N-sustituídos lactonas sustituidas con grupos acilables.

200

3.- Procedimiento para la obtención de aminoácidos orgánicos y de sus derivados N-sustituídos según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que se emplean para la obtención de aminoácidos orgánicos lactonas sustituidas con tales grupos, que reaccionan con amoníaco.

205

4.- Procedimiento para la obtención de aminoácidos orgánicos y de sus derivados N-sustituídos según reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se emplean lactonas halogenadas.

210

5.- Procedimiento para la obtención de aminoácidos orgánicos y de sus derivados N-sustituídos según reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que se emplean amidas de los ácidos carbonados (ácidos orgánicos) alifáticos, aromáticos alicíclicos o heterocíclicos.

6.- Procedimiento para la obtención de aminoácidos orgánicos según reivindicaciones anteriores, caracterizado por consistir esencialmente en: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AMINOACIDOS ORGANICOS Y DE SUS DERIVADOS N-SUSTITUIDOS".-

Consta la presente memoria descriptiva de ocho hojas numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

Sevilla, 16 septiembre 1952