

AÑO

Expediente núm.



244025

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

NOFCO Chemical Company, entidad, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en First & Essex Streets,
calle de Harrison, NEW JERSEY, U.S.A. núm.

por:

"Procedimiento de obtención de derivados de ácido
pantoténico".

Nº 9769

Agente Sr. Gómez-Acebo y Godet.

PATENTE DE INVENCION
=====



244025

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de derivados de ácido
"pantoténico".

=====

Solicitante: NOPCO Chemical Company, entidad norteamericana,
domiciliada en First & Essex Streets, HARRISON, New-Jersey
Estados Unidos de America.

=====

Este invento se refiere, en general, a
derivados del ácido pantoténico y a un procedimiento
perfeccionado para fabricarlos. Más especialmente, el
invento se refiere a sales de ácido pantoténico, tal como
5. por ejemplo, el pantotenato cálcico, y a un procedimiento
para la obtención de dichas sales.

Los derivados del ácido pantoténico se han
preparado sintéticamente por varios procedimientos
distintos. En uno de ellos, los ésteres y sales de
10. ácido pantoténico, se han obtenido por condensación



de α -hidroxi- β, β -dimetil- γ -butirolactona con el éster o sal correspondiente de β -alanina. En otro, los derivados de ácido pantoténico se han preparado condensando

5. α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida con sales, ésteres o amidas de β -alanina, o con su nitrilo. Este invento se relaciona con el último procedimiento, del cual constituye un perfeccionamiento.

El procedimiento de la técnica anterior, en el que se condensa α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida con un derivado de β -alanina ha demostrado ser de valor. Sin embargo, no está exento de características indeseables. Así, por ejemplo, antes de poderse utilizar

10. en el procedimiento de la técnica anterior los reactivos con eficiencia óptima, por ejemplo, la amida y el derivado de la β -alanina, han de reducirse por algún medio adecuado, a un tamaño de partículas muy reducido.

15. Ello es necesario para proporcionar la máxima extensión superficial para el contacto entre los reactivos. Los materiales, a continuación han de mezclarse íntimamente.

20. En escala de laboratorio, esto se ha realizado pulverizando en un mortero una mezcla de los reactivos. Así se obtiene la máxima extensión superficial y la mezcla íntima. Por razones obvias, esta etapa reduce en alto grado el valor y la posibilidad de aplicación del

25. procedimiento, en cuanto se refiere a la producción en gran escala. Sin embargo, aun cuando los reactivos se pulvericen, la reacción de condensación llega raras veces a la terminación práctica, si es que llega alguna vez. Como resultado, el derivado deseado de ácido

30. pantoténico está impurificado por la presencia de una



- cantidad de α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida y derivado de β -alanina, sin reaccionar. A veces, la proporción de materia extraña que se halla presente resulta indebidamente excesiva. Asimismo, cuando se
5. procede del modo descrito en la técnica, la masa de reacción ha de pulverizarse al terminar esta, para obtener un producto uniforme. Además, desde el punto de vista de la producción en gran escala, el procedimiento de la técnica anterior, tiene características indeseables.
10. Hay que adoptar extraordinarias precauciones para prevenirse contra el peligro de recalentar la reacción. Si se recalienta, puede presentarse la carbonización superficial o la descomposición de los reactivos o del producto de reacción, o el desarrollo de productos de
15. reacción secundarios e indeseables. Además, el procedimiento de la técnica anterior es tal que, convenientemente hay que usar equipo especialmente proyectado, tal como, por ejemplo, equipo preparado para facilitar el escape de amoníaco liberado de la masa de reacción
20. fundida.

Constituye un objeto de este invento el proporcionar un procedimiento perfeccionado para la obtención de derivados de ácido pantoténico.

25. Un objeto más especial de este invento, es el proporcionar un procedimiento para la preparación de sales de ácido pantoténico, especialmente pantotánato cálcico, con buen rendimiento y elevado grado de pureza.

- Otros objetos de este invento resultarán evidentes y en parte se desprenderán de la descripción
30. siguiente.

Se ha descubierto que cuando la α, γ -dihidroxi-



244025

- β, β -dimetilbutiramida se condensa con un derivado de β -alanina, en presencia de un disolvente, se obtienen derivados de ácido pantoténico con rendimientos que cualitativa y cuantitativamente son superiores a los conseguidos por el procedimiento de la técnica anterior.
5. En la aplicación práctica de este invento, puede utilizarse cualquier derivado de β -alanina en el que el grupo amino de ésta se haya transformado en reactivo. En otros términos, puede emplearse un derivado en el que se haya suprimido el carácter betaínico de la β -alanina, convirtiendo el grupo $-\text{COOH}$ en un derivado funcional que no posea ya propiedades acídicas. Evidentemente, estos incluyen, además de sales, ésteres, amidas, etc., derivados de β -alanina que son obtenidos convirtiendo el grupo $-\text{COOH}$ de la β -alanina en un grupo $-\text{CH}(\text{OH})_2$ ó $\text{C}=\text{N}$.
10. Así, pueden usarse sales de β -alanina, tal como, por ejemplo, β -alanato sódico, β -alanato cálcico, etc.; ésteres de β -alanina tal como, por ejemplo, éster metílico de β -alanina, éster etílico de β -alanina, etc.; amidas de β -alanina; el nitrilo de β -alanina, o sea β -aminopropionitrilo; y el derivado hidroxilado de β -alanina, o sea β -aminopropanol, etc. En vista de lo anterior, por tanto, debe tenerse presente que aunque el invento se describirá a continuación con referencia especial al empleo de β -alanato cálcico, puede llevarse a la práctica del mismo modo utilizando otros derivados análogos de β -alanina.
15. Al utilizar este invento prácticamente puede usarse α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida, racémica para obtener el derivado racémico correspondiente del
- 20.
- 25.
- 30.



- ácido pantoténico. Evidentemente, sin embargo, puede usarse cualquiera de las formas ópticamente activas de la amida, en lugar del racemato, para obtener el derivado ópticamente activo del ácido pantoténico correspondiente a aquellas. La reacción de d(+)- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida, con β -alanato cálcico, daría por resultado la obtención de d(+)-pantotenato cálcico biológicamente activo. La sustitución de l(-)- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida por la d(+)-amida de la reacción da por resultado la producción de l(-)-pantotenato cálcico biológicamente inactivo y, por tanto, de menos importancia. La amida que se emplea, bien en forma racémica o en forma ópticamente activa, puede obtenerse muy fácilmente del modo descrito en la solicitud de patente presentada con esta misma fecha a nombre de la sociedad solicitante. Sin embargo, dado que la producción de la amida no forma parte de este invento, dicha descripción no ha de considerarse restrictiva de este invento en cuanto al empleo de una amida obtenida por dicho método especial.

- Los resultados perfeccionados que se consiguen en el curso de este invento, son atribuibles al empleo de un disolvente. Se ha comprobado que los derivados de ácido pantoténico se obtuvieron con rendimientos y purezas excelentes y exentos de color, cuando la amida se hace reaccionar con el derivado de β -alanina en presencia de un disolvente polar prácticamente anhidro. En general, puede emplearse cualquiera de estos disolventes. Se ha comprobado que resultan especialmente adecuados para el uso, disolventes tales como los alcoholes que contengan



- de 1 a 3 átomos de carbono aproximadamente, por ejemplo, los alcoholes metílico, etílico, n-propílico e isopropílico, o disolventes tales como el éter monoetílico del glicol etilénico (metil Cellosolve de la Carbide and Carbon Chemical Corporation), formamida, acetonitrilo, dioxano y dimetilformamida. La cantidad de disolvente empleada en la aplicación de este invento, puede variar entre límites muy amplios. Sin embargo, en todas las modalidades del mismo, debe emplearse una cantidad
5. de disolvente suficiente para obtener una mezcla de reacción que circule libremente y que pueda agitarse con facilidad. La cantidad mínima necesaria en cualquier caso particular puede determinarse fácilmente por experimentación preliminar. Se ha comprobado sin embargo
10. que raras veces será conveniente emplear una cantidad de disolvente cuyo peso sea inferior al peso total de los reactivos. Por el contrario, raras veces resultará práctica o económicamente factible el emplear una cantidad de disolvente cuyo peso sea superior a cinco
15. veces el peso total de los reactivos.
- Tal como se emplea en esta Memoria y en las reivindicaciones, la expresión "prácticamente anhidro" ha de considerarse que significa un disolvente que no contiene más del 1% de humedad, aproximadamente. Se ha
20. observado que cuando la amida se condensa con una sal de β -alanina, en presencia de agua, se obtiene una sal de ácido pantoténico impura más que la pura. Esto no ocurre, sin embargo, cuando se emplea un derivado de β -alanina que no se hidrolice en las condiciones empleadas
25. en el desarrollo de la reacción de condensación, tal
- 30.



- como, por ejemplo, un derivado en el que el grupo -COOH de la β -alanina se ha transformado en $\text{C}\equiv\text{N}$ o en -CH OH .² Constituyen ejemplos específicos de derivados de esta naturaleza el β -aminopropionitrilo y el β -aminopropanol.
5. Cuando se utiliza alguno de estos compuestos, puede utilizarse un disolvente que llegue a contener una gran concentración de agua. En realidad, en estas modalidades del invento, puede usarse el agua como único disolvente para la reacción, obteniendo sin embargo un elevado rendimiento de derivado puro de ácido pantoténico.
- 10.

- Este invento es notable por poderse aplicar a la práctica en aparatos convencionales de laboratorio o con equipo de instalaciones corrientes, por cualquier perito que posea habilidad técnica comun. Se necesita solo cargar la amida, el derivado de β -alanina, y el disolvente, en un recipiente adecuado y agitar o mezclar la mezcla de reacción. Cuando la reacción se desarrolla en presencia de un disolvente, llegará a la terminación práctica, a la temperatura ambiente, o también a temperaturas inferiores, y a la presión atmosférica. Además, para facilitar la reacción pueden emplearse temperaturas superiores a la del ambiente. Se obtendrá un producto completamente satisfactorio, en fin de cuentas, independientemente de la temperatura utilizada. En el sistema preferido de aplicación de este invento, sin embargo, el procedimiento se aplica a una temperatura elevada, o sea, a cualquier temperatura superior a la del ambiente y hasta la de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción variará, en alto grado en relación con la temperatura y/o la concentración de la mezcla de reacción.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- Al proceder como en esta memoria se indica, los reactivos, al mezclarse primeramente con el disolvente, forman una suspensión en éste. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura elevada durante un periodo de tiempo, o al agitar a la temperatura ambiente durante un periodo de tiempo más prolongado, se observará que la suspensión inicial presenta el aspecto de una solución clara. La formación de esta solución se ha comprobado que constituye una indicación muy valiosa de que la reacción ha llegado a un punto en que está prácticamente completa. Para llevar la reacción a la terminación completa, ha resultado práctico calentar la solución clara durante un corto periodo adicional de tiempo, tal como, por ejemplo, desde alrededor de 30 minutos hasta una hora aproximadamente, después de aclararse. Puede conseguirse el mismo resultado, dejando reposar la solución a la temperatura ambiente durante un periodo adicional de tiempo, por ejemplo, de 4 a 8 horas próximamente, después de la clarificación.
- Este invento es excepcional dado que los resultados obtenidos en la aplicación práctica tal mismo no se habían previsto ni podían preverse. Así, por ejemplo, es sabido que el ácido pantoténico puede obtenerse por la fusión de α -hidroxi- β , β -dimetil- γ -butirolactona con β -alanina. Sin embargo, se ha comprobado de modo concluyente que cuando esta reacción se lleva a cabo en presencia de metanol anhidro, el rendimiento de ácido pantoténico producido, es despreciable. De esto, podría presumirse que aunque las sales de ácido pantoténico se han preparado por fusión
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



de α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida con sales de β -alanina, al rendimiento de sal de ácido pantoténico obtenida cuando esta reacción se desarrolla en presencia de un disolvente, no sería mejor, siendo en realidad inferior a los obtenidos en la reacción de fusión.

5.

Sin embargo, no ocurre así. Se ha comprobado que cuando se utiliza un disolvente, como en esta Memoria se describe, se obtienen mejores rendimientos de derivados de ácido pantoténico, de un grado de pureza más elevado.

10.

Las ventajas derivadas de este invento, son muchas. Por medio del mismo pueden obtenerse derivados de ácido pantoténico prácticamente libres de materiales de partida sin reaccionar. Además, esto puede conseguirse convenientemente a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada. Por razones

15.

obvias, el procedimiento y las condiciones de reacción utilizadas en la aplicación práctica de este invento, evitan la necesidad de utilizar equipo especialmente preparado, a menudo requerido por los procedimientos

20.

de la técnica anterior. Además, dado que la temperatura de reacción en el procedimiento de este invento se regula automáticamente por la temperatura de reflujo de la mezcla, no se precisan los controles rígidos de temperatura anteriormente necesarios al hacer reaccionar α, γ -dihidro-

25.

xi- β, β -dimetilbutiramida con un derivado de β -alanina. Por otra parte, el procedimiento de este invento es notable desde el punto de vista del control de la producción. En los procedimientos anteriores el grado en que la reacción había progresado, solo podía controlarse

30.

midiendo el volumen del amoniaco desprendido. Sin embargo,



- dado que en estos procedimientos existía siempre la posibilidad de que pudieranocluirse o encerrarse por los sólidos partes del amoniaco desprendido, la medida no era nunca demasiado exacta. El procedimiento a que
5. este invento se refiere, aplicado como se aplica en presencia de un disolvente, vence esta dificultad. Además, este procedimiento proporciona una guía adicional y exacta para determinar el grado de la reacción, a saber, la observación de la transformación de la mezcla
10. de reacción de una suspensión en una solución clara.

- Otra ventaja de este invento se refiere a una modalidad especial del mismo, a saber, la producción de d(+)-pantotenato cálcico. Se ha descubierto que cuando esta sal biológicamente activa se produce
15. en presencia de algunos de los disolventes polares en esta memoria mencionados, por ejemplo, en presencia de alcohol metílico, alcohol etílico y éter monometílico de glicol etilénico (metil Cellosolve) ,se precipitará de la solución la sal en forma pura. Esta característica
20. es notable dado que simplifica en alto grado la separación de la sal pura y, por tanto, hace el procedimiento más adecuado para la producción en gran escala. En las aplicaciones del invento en las que no se presenta la precipitación de la sal deseada, el producto se obtiene
25. por reacción o eliminación del disolvente por algun medio adecuado. Esto puede conseguirse muy fácilmente, calentando la solución en vacío, en un baño de vapor.

- Este invento es notable en otro respecto todavía.
30. En la solicitud de patente presentada con esta misma fecha , por la sociedad solicitante, se ha



244025

- indicado que la dl- α -hidroxi- β, β -dimetil- γ -butirolactona, obtenida por procedimientos comerciales, está demasiado impurificada por productos de reacciones secundarias que se desarrollan en dichos procedimientos.
5. Como resultado, antes de poder utilizar la dl-lactona en la producción de derivados de ácido pantoténico, ha de purificarse. Así, pues, no es de extrañar que la purificación de la dl-lactona haya constituido objeto de extensas investigaciones: Sin embargo, en su
 10. mayor parte, los procedimientos de la técnica anterior para purificar la dl-lactona, han resultado indebidamente molestos y lentos. Así, por ejemplo, la dl-lactona se ha purificado con anterioridad tratando la lactona bruta con un exceso de álcali tal como, por ejemplo, hidróxido sódico para formar una solución acuosa de la sal sódica de la lactona. El álcali libre se separa de este producto por tratamiento por dióxido de carbono. A continuación se precipita la sal de la lactona, añadiendo a la solución de aquella un disolvente tal como acetona
 20. o alcohol isopropílico. La sal de lactona se regenera luego a la forma de lactona, que, a su vez, puede usarse en la producción de derivados de ácido pantoténico. La dl-lactona bruta se ha purificado también de otros modos. En la patente norteamericana nº 2.702.816,
 25. se ha indicado que la dl-lactona está impurificada con varios glicoles. Para eliminar estos glicoles indeseables de la mezcla de reacción, después de la formación de la lactona deseada, la mezcla de reacción, enérgicamente ácida, se hace enérgicamente alcalina
 30. mediante un álcali adecuado, tal como hidróxido de sodio



- o de potasio, para convertir la lactona deseada en la sal alcalina de la misma, y luego la mezcla alcalina se somete a la destilación en vapor, para eliminar de la mezcla de reacción todos los glicoles que se formaron como sub-productos de la reacción de condensación.
5. Después de eliminar los glicoles, la mezcla se acidifica enérgicamente de nuevo, con un ácido adecuado para convertir nuevamente en lactona las sales alcalinas de ésta. La lactona se recupera o extrae de esta mezcla
10. ácida por extracción de aquella de la mezcla acuosa de reacción, mediante un disolvente tal como el éter, la acetona, el acetato de isopropilo, etc. Si se desea, esta mezcla ácida puede neutralizarse antes de la etapa de extracción del disolvente. La evaporación del
15. disolvente del extracto disolvente proporciona la lactona deseada en un grado de pureza elevado. La solicitud pendiente elimina la necesidad de estas molestas etapas de purificación. Se describe en ella un procedimiento conveniente para producir dl- α , γ -di-
20. hidroxí- β , β -dimetilbutiramida en rendimientos excelentes y en forma cristalina, partiendo de dl-lactona impura. En virtud de este invento, puede convertirse la amida pura, producida por este procedimiento, en rendimientos cuantitativos de los derivados deseados de ácido pantoténico, directamente.
- 25.
- Para una mejor y más completa comprensión de la naturaleza y los objetos de este invento, puede hacerse referencia a los ejemplos siguientes, que se facilitan solamente como nuevas aclaraciones de este invento y no han
30. de considerarse en un sentido limitativo.



5. EJEMPLO 1 - En este Ejemplo, se cargaron en un recipiente de reacción y se calentaron a la temperatura de reflujo, durante un periodo de 18 horas, 14,7 g. (0,1 mol.) de dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida (pureza 99,1%) 10,9 g. (0,05 mol.) de β -alanato de calcio y 80 ml. de metanol (comercial). Se observó que la mezcla de reacción que primitivamente era una suspensión, se hallaba clara 15 minutos después del periodo de reflujo.

10. Al final de este periodo, el disolvente se eliminó por caldeo en vacío en un baño de vapor. Se obtuvo un rendimiento de 21,8 g. de dl-pantotenato cálcico (91,6% del teórico) en el que N = 5,72% (calculado, N = 5,88%); Ca = 8,29% (calculado, Ca = 8,41%).

15. Se determinó por titulación no-acuosa con ácido perclórico 0,1 N, en ácido acético glacial, que la reacción completa se había verificado. En el producto no se descubrió la presencia de dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida sin reaccionar.

20. EJEMPLO 2 - En este ejemplo se usaron los reactivos y disolventes empleados en el ejemplo 1 y en las mismas cantidades. En este caso, sin embargo, no se calentó la mezcla de reacción. Más aún, se agitó continuamente a la temperatura ambiente durante un periodo de unas 64 horas.

25. Al terminar este periodo de tiempo, se eliminó el disolvente a una temperatura de unos 50° C. en vacío. Se obtuvo un rendimiento de 22,5 g. (94,5 % del teórico) de dl-pantotenato cálcico, en el que N = 5,67% (calculado, N = 5,88%); Ca = 8,24% (calculado, Ca = 8,41%). Por

30.



titulación no-acuosa con ácido perclórico 0,1 N en ácido acético glacial, se comprobó que durante el curso de la reacción se había realizado la oxidación prácticamente completa. No se apreció la presencia de dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetil-butiramida sin reaccionar.

5. EJEMPLO 3 - En este ejemplo se cargaron en un recipiente de reacción, y se agitaron continuamente a la temperatura ambiente, durante un periodo de 16 horas, 5,45 g. (0,025 mol.) de β -alanato de calcio; 7,35 g. (0,05 mol.) de dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida y 20 ml. de metanol (comercial) y se agitaron continuamente a la temperatura ambiente, durante un periodo de 16 horas.

Al final de este periodo de tiempo, se retiró el disolvente, en vacío, a una temperatura de 50° C. aproximadamente, Por titulación no-acuosa con ácido perclórico 0,1 N en ^{ácido} acético glacial, se determinó que se había realizado la conversión prácticamente completa en dl-pantotenato cálcico. No se descubrió la presencia de dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetil-butiramida sin reaccionar.

La facilidad y la totalidad con que la α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida reaccionó con el β -alanato de calcio en metanol, especialmente en las condiciones extremadamente suaves de temperatura ambiente descritas en los ejemplos 2 y 3 anteriores, era algo inesperado. En experimentos preliminares, se comprobó que en ausencia de una sal de β -alanina, la escisión o desdoblamiento de la α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida se realizaba solamente en la proporción



del 4% aun después de calentar la amida en metanol, a la temperatura de reflujo, durante una hora. El grado de fusión del enlace carbono-nitrógeno se midió por determinación cuantitativa del gas amoniaco liberado.

5. En contraste con esto, en presencia de β -alanato de calcio y al cabo de una hora de reflujo en metanol, se comprobó que las α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida habia reaccionado prácticamente por completo con el β -alanato de calcio. Esto se confirmó no solamente por la medición de gas amoniaco liberado, sino tambien por la separación del pantotenato de calcio deseado, con un rendimiento y una pureza excelentes.
- 10.

EJEMPLO 4 - En este ejemplo se cargarón en un recipiente de reacción y se agitaron a la temperatura de reflujo, durante un periodo de 2 horas, 109 g. de β -alanato de calcio; 147 g. de dl- α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida y 400 ml. de metanol (comercial).

15. Al terminar el periodo de reflujo, se eliminó el disolvente calentando, en vacío, en un baño de vapor.
20. Por titulación no-acuosa con ácido perclórico 0,1 N en ácido acético glacial se comprobó que se habia realizado la conversión prácticamente completa en dl-pantotenato de calcio.

Se obtuvo un rendimiento de 235 g. (98,9% del teórico) de dl-pantotenato cálcico en el que Ca = 8,26% (calculado Ca = 8,41%), N = 5,54% (calculado, N = 5,88%).

- EJEMPLO 5 - Se repitió el ejemplo 4 utilizando los reactivos del mismo en cantidades iguales a las empleadas en el caso anterior. En este ejemplo, sin embargo, el reflujo se interrumpió después de 90 minutos.
- 25.
- 30.

241025



A continuación se eliminó el disolvente calentando, en vacío, en un baño de vapor.

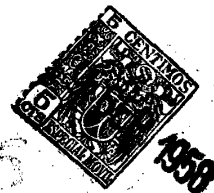
5. Por titulación no-acuosa con ácido perclórico 0,1 N en ácido acético glacial, se determinó que se había realizado la conversión prácticamente completa en dl-pantotenato cálcico. Se obtuvo un rendimiento prácticamente cuantitativo de este cuerpo.

10. EJEMPLO 6 - Para demostrar el valor de este invento, se preparó dl-pantotenato cálcico, en ausencia de disolvente, partiendo de α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida. El procedimiento empleado fué el de la técnica anterior para la producción de dl-pantotenato sódico, empleando β -alanato sódico y la amida antes citada. A continuación se describe el experimento realizado y los resultados obtenidos.

15. Se mezclaron íntimamente, por pulverización en un mortero, 1,09 g. (0,005 mol.) de β -alanato cálcico, y 1,47 g. (0,01 mol.) de dl- α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida. La mezcla se trasladó a continuación a un tubo de ensayo de 150 mm. de largo (18 mm. de diámetro) y el polvo se dispersó uniforme y cuidadosamente en toda la longitud del tubo de ensayo, para conseguir la superficie máxima para la reacción. Esto sirvió además para facilitar el escape del gas amoníaco liberado que, en otro caso, podría haber sido ocluido por los sólidos.

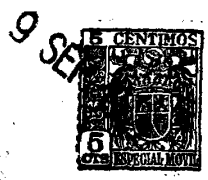
20. Con objeto de aprovechar convenientemente un baño de temperatura constante, el tubo de ensayo, a continuación, se ajustó en un pistolete ^{secador} de Abderhalden, a la temperatura atmosférica, empleando agua de reflujo para la temperatura del baño (100° C.). El tubo de ensayo

30.



se hacia girar periódicamente.

5. Al cabo de 3 horas de caldeo, la titulación no-acuosa de una parte de la masa pulverulenta de reacción, con ácido perclórico 0,1 N en ácido acético glacial, reveló que el caldeo habia impulsado la reacción solamente hasta el 60% de la totalidad. Además, el producto, en ese momento, contenia alrededor del 20% de dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida, no reaccionada.
10. Otra muestra, retirada y analizada después de un periodo de 4,5 horas de caldeo a la temperatura de 100° C. evidenció que la reacción no habia avanzado absolutamente con respecto a su estado al final de 3,5 horas.
15. EJEMPLO 7 - Se repitió nuevamente el ejemplo 6, empleando el pistolete de secado de Abderhalden, excepto que para la temperatura del baño se utilizó NaOH (64° C.) en lugar de agua. Al cabo de una hora, el tubo de ensayo que contenia la mezcla de reacción se retiró del baño
20. y se dejó que su contenido se enfriara a la temperatura ambiente, permaneciendo en reposo a esta temperatura durante unas 64 horas. El tubo de ensayo se colocó nuevamente en el baño de reflujo metanólico, en el que se dejó permanecer durante 2,5 horas. El análisis de una
25. muestra del producto extraido al terminar este periodo reveló que la reacción habia avanzado hasta alrededor del 40% de la terminación, únicamente.
30. El resto de la masa sólida de reacción, blanca y algo coherente, se calentó durante otra hora en el baño metanólico de reflujo y se analizó a continua-



ción. Al cabo de este tiempo, la reacción era solo completa todavía en un 40% aproximadamente.

Las muestras extraídas y analizadas contenían ambas, cantidades considerables de α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida sin reaccionar.

5.

EJEMPLO 8 - En este ejemplo se calentaron

a reflujo, con agitación continua 10,9 g. (0,05 mol.) de β -alanato cálcico, 14,7 g. (0,1 mol.) de (+) α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida $[\alpha (D)^{25} = 31 (C = 3\%$ en H₂O); punto de fusión 92-94° C.] y 80 ml. de metanol (comercial).

10.

Al cabo de 75 minutos de reflujo, se observó que la mezcla de reacción, que primitivamente era una suspensión, se había aclarado. Al calentar durante otros 40 minutos, se observó que la solución

15.

se había transformado en turbia y que poco después se depositaban espontáneamente cristales blancos de d(+)-pantotenato cálcico de la mezcla de reacción.

La solución se sometió a reflujo durante una noche en un baño de vapor, después de lo cual los cristales se separaron por filtración en un embudo Büchner a la

20.

temperatura ambiente. Después de secar en una estufa durante 3 horas a una temperatura de 55° C. aproximadamente, a la presión atmosférica, el rendimiento fué de 18,1 g. de producto.

25.

Se comprobó que el producto era d(+)-pantotenato cálcico $[\alpha (D)^{25} = 25,6 (C = 5\% \text{ en } H_2O)]$ en el que N = 5,79% (calculado N = 5,88%); Ca = 8,73% (calculado Ca = 8,41%).

30.

Dado que los enantiomorfos, tal como por ejemplo (+)- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida y

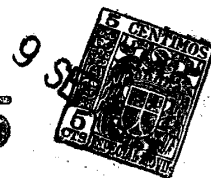


- (-)- α, γ -dihidroxi- β, β -dimetil-butiramida con la excepción del signo de la rotación óptica, tienen propiedades idénticas y reaccionan idénticamente con compuestos ópticamente inactivos, tal como, por ejemplo, el
5. alanato de calcio, puede predecirse con absoluta certeza, del ejemplo 8 anterior, que sustituyendo el isomero d(+) por la l(-) α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida, se podría preparar, si se deseara, por este procedimiento, el l(-)-pantotenato cálcico, biológicamente inactivo.
10. Además del ejemplo anterior puede predecirse, con absoluta certeza que en las mismas condiciones precipitaria de la solución l(-)-pantotenato cálcico.

- EJEMPLO 9 - En este ejemplo, se calentaron con reflujo, con agitación intermitente y durante 85 minutos, 10,9 g. (0,05 mol.) de β -alanato cálcico 14,7 g. (0,1 mol.) de dl- α, γ -dihidroxi- β, β -dimetil-butiramida y 50 ml. de etanol anhidro. La mezcla de reacción que inicialmente era una suspensión se aclaró después de unos 55 minutos de caldeo. Al terminar este
15. periodo de tiempo se eliminó el disolvente por caldeo en vacío en un baño de vapor. La titulación no-acuosa del producto con ácido perclórico 0,1 N en ácido acético glacial reveló que la reacción había avanzado hasta la
20. terminación práctica.

25. Se obtuvo un rendimiento prácticamente cuantitativo de dl-pantotenato cálcico. El producto no contenía dl- α, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida sin reaccionar.

- EJEMPLO 10 - En este ejemplo se cargaron en un recipiente y se calentaron durante unas 16 horas en un
30. baño de vapor, 5,45 g. de β -alanato cálcico, 7,35 g. de



5. dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida y 40 ml. de éter monometílico de glicol etilénico anhidro (metil Cellosolve de la Carbide and Carbon Chemicals Corporation). Se observó que la mezcla de reacción, que primitivamente era una suspensión, se había aclarado al cabo de 30 minutos.

10. Después de 16 horas de caldeo, se eliminó el disolvente calentando en vacío en un baño de vapor. Por titulación no-acuosa con ácido perclórico 0,1 N en ácido acético glacial, se evidenció que la reacción había proseguido hasta la terminación práctica. Se obtuvo un rendimiento prácticamente cuantitativo de dl-pantotenato cálcico. El producto no contenía dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida sin reaccionar.

15. El β -alanato cálcico empleado en los ejemplos anteriores, analizado, evidenció la composición siguiente: Ca = 18,33% (calculado, Ca = 18,48%); N = 12,60% (calculado, N = 12,96%). El metanol (comercial) empleado en los ejemplos 1 a 5 y 8, contenía menos de 1% en peso de agua.

20. N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en los Estados Unidos con fecha 9 de septiembre de 1957, nº Ser.682,638, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios internacionales en vigor y siendo lo que constituye la

30.



esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1º.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico, caracterizado por comprender el condensar, en presencia de un disolvente polar prácticamente anhídrico, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida, con un derivado de β -alanina que contenga un grupo amino
10. reactivo, que se ha transformado en reactivo suprimiendo el carácter betaínico de la β -alanina, convirtiendo su grupo -COOH en un derivado funcional no ácido.
- 2º.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico, caracterizado por comprender el condensar, en presencia de un disolvente polar, prácticamente anhídrico, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida, con una sal de β -alanina.
15. 3º.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico caracterizándose por comprender el condensar, en presencia de un disolvente polar, prácticamente anhídrico, γ -dihidroxi- β, β -dimetilbutiramida con un éster de β -alanina.
20. 4º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación se lleva a cabo en presencia de un alcohol prácticamente anhídrico, que contenga de 1 a 3 átomos de carbono, y dicha condensación se realiza a una temperatura variable entre la ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción.
25. 5º.- Procedimiento, según lo especificado
- 30.



en la reivindicación 4ª, caracterizado porque el alcohol prácticamente anhidro que se emplea es el metanol.

5. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 4ª, caracterizado porque el alcohol prácticamente anhidro que se emplea es el etanol.

10. 7ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico, caracterizado por comprender el condensar, en presencia de éter monometílico de glicol etilénico anhidro α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida con un derivado de β -alanina que contenga un grupo amino reactivo, que se ha transformado en reactivo suprimiendo el carácter betaínico de la β -alanina, convirtiendo su grupo -COOH en un derivado funcional no ácido.

15. 8ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico, caracterizado por permitir la preparación de pantotenato cálcico y que comprende el condensar α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida con β -alanato cálcico en presencia de un disolvente polar prácticamente anhidro.

20. 9ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico, caracterizado por permitir la preparación de dl-pantotenato cálcico y que comprende el condensar dl- α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida, con β -alanato cálcico en presencia de un disolvente polar prácticamente anhidro, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción.

30. 10ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico, caracterizado por permitir la preparación de d-pantotenato cálcico y que comprende el condensar



α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida con β -alanato cálcico en presencia de un disolvente polar prácticamente anhidro, a una temperatura comprendida entre la del ambiente y la de reflujo de la mezcla de reacción.

5. 11^o.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 9^a, caracterizado porque el disolvente prácticamente anhidro es el metanol.
- 12^o.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 9^a, caracterizado porque el disolvente prácticamente anhidro es el etanol.
10. 13^o.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 9^a, caracterizado porque el disolvente prácticamente anhidro es el éter monometílico del glicol etilénico.
15. 14^o.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 10, caracterizado porque el disolvente prácticamente anhidro es el metanol.
- 15^o.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 10^a, caracterizado porque el disolvente prácticamente anhidro es el etanol.
20. 16^o.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 10^a, caracterizado porque el disolvente prácticamente anhidro es el éter monometílico del glicol etilénico.
25. 17^o.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico, caracterizado por comprender el condensar, en presencia de un disolvente α , γ -dihidroxi- β , β -dimetilbutiramida, con un derivado de β -alanina que contenga un grupo amino reactivo, que se ha transformado en reactivo convirtiendo el grupo -COOH de la β -alanina
- 30.



en un grupo elegido de la clase constituida por CH OH y $\text{C}\equiv\text{N}$.

5. 18ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 17ª, caracterizándose porque el derivado de β -alanina es el β -aminopropanol.

19ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 17ª, caracterizado porque el derivado de β -alanina es el β -aminopropionitrilo.

10. 20ª.- Procedimiento de obtención de derivados de ácido pantoténico; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 SEP. 1958
NOPCO CHEMICAL COMPANY.

J. GÓMEZ GÓMEZ Y MOBET