

365229



SECCION TECNICA  
ASOCIACION I. P. Q.  
Cl. No. A-61-  
Subclase K

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

RESIDENCIA: 17 Eaton Avenue, NORWICH, New York

13815, Estados Unidos

ENUNCIADO: "UN METODO DE PREPARACION DE NUEVAS

AMIDAS DE AMINOACIDOS"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 717.388 del 29-3-1.968



1969

1 Este invento se refiere a compuestos químicos. Más especialmente se refiere a amidas de diaminoácidos como lisi-  
na, ornitina y ácido diaminobutírico de fórmula:



donde R es un grupo alquilo superior (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) y n es 2-4 y a su preparación.

10 Estos compuestos son agentes antibacterianos. Presentan un amplio espectro antibacteriano que incluye bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. La siguiente tabla es ilustrativa de su potencia antibacteriana, en cuya tabla los números indican la concentración del compuesto en microgramos por mililitro suficiente para inhibir el crecimiento de las  
15 bacterias:



25

30

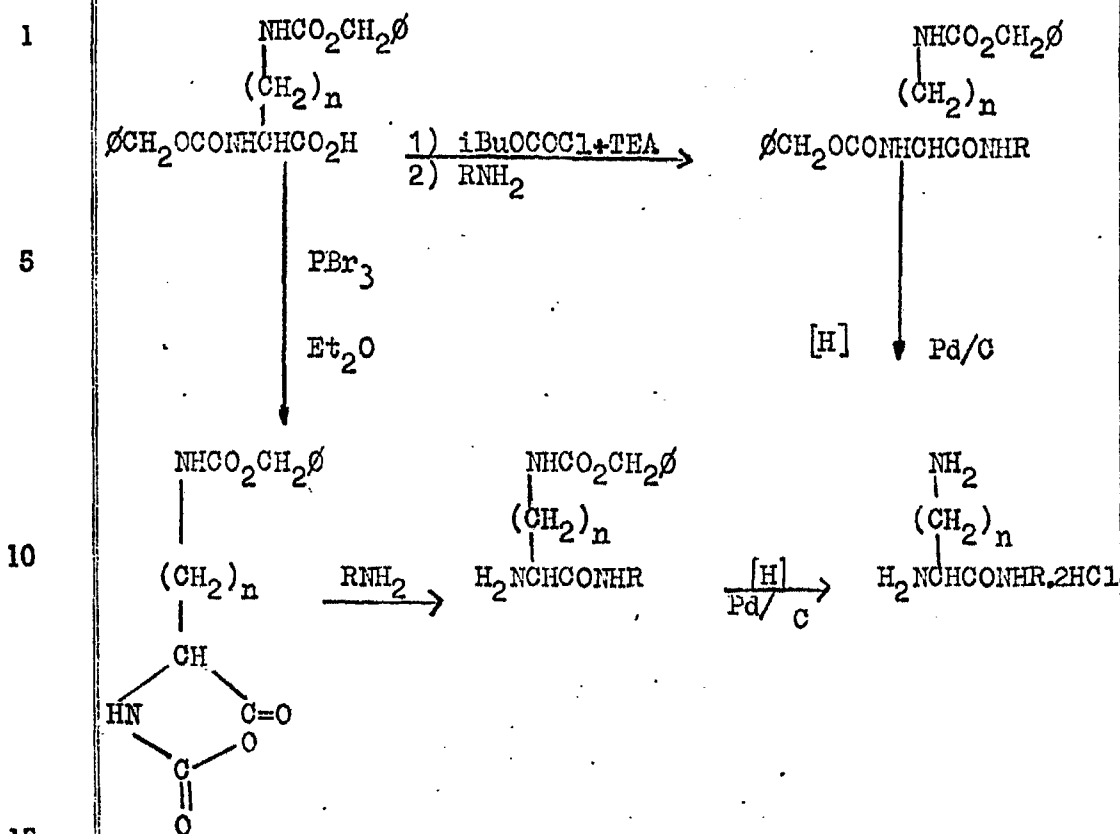


156

	n	R	E. coli	S. typhosa	P. aeruginosa	S. aureus	S. fecalis	A. aerogenes	Sh flexneri	C. liquifaciens
1	4	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	6,25	6,25	25	1,5	1,5	25	6,25	3,1
	4	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	25	12,5	50	12,5	6,25	50	25	12,5
5	4	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	6,25	3,1	12,5	3,1	1,5	12,5	6,25	0,75
	4	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	3,1	3,1	25	3,1	6,25	6,25	6,25	0,75
	4	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	25	25	>50	1,5	1,5	>50	>50	0,75
	3	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	3,1	12,5	-	3,1	3,1	25	6,25	0,75
	3	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	6,25	6,25	-	3,1	3,1	25	6,25	0,75
10	3	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	6,25	12,5	-	1,5	1,5	>50	12,5	0,75
	2	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	50	>50	>50	6,25	6,25	>50	>50	1,5
	2	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	6,25	25	25	3,1	6,25	>50	25	1,5

Debido a sus propiedades antibacterianas y a su toxicidad relativamente baja, estos compuestos se adaptan fácilmente para ser combinados en diversas formas, tales como unguentos, polvos finos, pulverizaciones, soluciones, pastas, geles y similares utilizando auxiliares y excipientes fácilmente asequibles, conocidos en la técnica, para proporcionar composiciones adecuadas para la aplicación tópica destinada al control y erradicación de la contaminación bacteriana. La concentración de dichos compuestos en las citadas composiciones permite una amplia selección. Las concentraciones que proporcionan el efecto antibacteriano requerido oscilan entre 0,1 y 1,0 % en peso de la composición.

Los métodos considerados para la preparación de los compuestos de este invento pueden ser expresados de la forma más adecuada y concisa mediante el siguiente esquema de reacción:



En el esquema anterior los símbolos R y n tienen el significado dado anteriormente y los restantes símbolos son conocidos por los expertos en la técnica.

Para que los expertos puedan comprender mejor la preparación de los compuestos de este invento, se incluyen los siguientes ejemplos ilustrativos, admitiendo que aquellos a los que se dirige esta memoria podrán introducir evidentes variaciones, sustituciones o modificaciones.

EJEMPLO 1

Dihidrocioruro de L-lisinhexadecilamida

En un matraz de una boca de 100 ml de capacidad, provisto de tubo desecador, se disuelven 7,44 g (0,0308 moles) de hexadecilamina (lo que constituye un exceso del 100 %) en tetrahidrofurano y la solución oscura se agita magnéticamente. Se disuelven 4,72 g (0,0154 moles) de N-carboxianhídrido



1908

1 de N<sup>6</sup>-benciloxycarbonil-L-lisina en tetrahidrofurano y se  
agrega sobre esta solución agitada. (Parte de la muestra de  
carboxianhídrido forma una goma insoluble cuando se añade  
5 tetrahidrofurano. Esta porción no se incluye en la mezcla  
de reacción).

Se forma un precipitado blanco con algo de espuma  
debido al desprendimiento de dióxido de carbono. Se coloca  
un condensador en el matraz y la suspensión se calienta a  
reflujo con agitación. Al cabo de 1 hora, se separa por fil-  
10 tración algo de materia insoluble en tetrahidrofurano ca-  
liente (peso 0,63 g; p.f. 160-170°, gel). Al enfriar el fil-  
trado, precipita un sólido blanco céreo que se separa por  
filtración (peso, 4,16 g). Este se tritura con hexano para  
extraer el exceso de amina, se filtra, se seca y se analiza  
15 (p.f. 94-97°).

Análisis para C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

Calculado: C, 71,52; H, 10,60; N, 8,34

Encontrado: C, 71,47; H, 10,85; N, 8,23

Se aísla otra muestra evaporando el filtrado de te-  
20 trahidrofurano y triturando con hexano, llevando el rendi-  
miento total de N<sup>6</sup>-benciloxycarbonil-L-lisinhexadecilamida  
a 89,3 %.

En un matraz de una boca de 100 ml de capacidad, pro-  
visto de condensador, tubo burbujeador y salida de dióxido  
de carbono, se suspenden 3,53 g (0,007 moles) de N<sup>6</sup>-bencil-  
25 oxycarbonil-L-lisinhexadecilamida en metanol. Se agregan  
1,29 ml (0,0154 moles) de ácido clorhídrico concentrado (lo  
que constituye un exceso del 10 %), haciendo que se disuel-  
va la mayor parte de la amida. Se añade 1 g (al 50 % en agua  
30 en peso) de catalizador de paladio al 5 % en carbón y la



1 suspensión se agita magnéticamente a la temperatura ambiente.  
Se hace burbujear lentamente hidrógeno a través de la misma.  
Comienza a desprenderse dióxido de carbono al cabo de 45  
5 minutos. Transcurridas 6 horas, se filtra el catalizador y  
el filtrado se evapora hasta formar un jarabe. Este último  
se tritura con acetona para precipitar un sólido blanco gra-  
nulado que se separa por filtración, se lava, se seca y ana-  
liza (peso 2,81 g, p.f. 109°, gel). El rendimiento de dihi-  
drocloruro de L-lisinhexadecilamida es del 90,6 %.

10 Análisis para  $C_{22}H_{47}N_3O \cdot 2HCl$ :  
Calculado: C, 59,70; H, 11,16; N, 9,49  
Encontrado: C, 59,60; H, 11,29; N, 9,20

EJEMPLO 2

Hemihidrato de dihidrocloruro de L-lisindodecilamida

15 En un matraz de una boca de 100 ml de capacidad, pro-  
visto de un tubo desecador, se disuelven 3,21 g (0,01730 mo-  
les) de dodecilamina (lo que constituye un exceso del 100 %)  
en tetrahidrofurano y la solución oscura se agita magnética-  
mente. Se disuelven 2,65 g (0,00865 moles) de N-carboxian-  
20 hídrido de N<sup>6</sup>-benciloxicarbonil-L-lisina en tetrahidrofura-  
no y se agrega a esta solución agitada. (Parte de la muestra  
de N-carboxianhídrido forma una goma insoluble cuando se añe-  
de tetrahidrofurano. Esta porción no se incluye en la mez-  
cla de reacción).

25 Se forma un precipitado blanco con algo de espuma  
debido al desprendimiento de dióxido de carbono. Se coloca  
un condensador en el matraz y la suspensión se calienta a  
reflujo con agitación. Al cabo de 2 horas se separa por fil-  
tración algo de materia insoluble en tetrahidrofurano calien-  
30 te (peso 0,62 g; p.f. 160-180°).



1969

1 Al enfriar el filtrado precipitan unos cristales en forma de aguja que se separan por filtración (peso, 0,08 g; p.f. 57-62°). Ambas muestras se desprecian como impurezas.

5 Se evapora el filtrado y el residuo se tritura con hexano para obtener un sólido (peso 1,82 g; p.f. 90-91°).

Análisis para  $C_{26}H_{45}N_3O_3$ :

Calculado: C, 69,75; H, 10,13; N, 9,38

Encontrado: C, 69,44; H, 10,10; N, 9,26

10 Por posterior elaboración del filtrado se lleva el rendimiento total de N<sup>6</sup>-benciloxycarbonil-L-lisindodecilamida a 71,3 %.

15 En un matraz de una boca de 100 ml de capacidad, provisto de condensador, tubo burbujeador y salida de dióxido de carbono, se suspenden 3,13 g (0,007 moles) de N<sup>6</sup>-benciloxycarbonil-L-lisindodecilamida en metanol. Se añaden 1,29 ml (0,0154 moles) de ácido clorhídrico concentrado (lo que constituye un exceso del 10 %), haciendo que parte de la amida se disuelva. Se añade 1 g (50 % en agua en peso) de catalizador de paladio al 5 % en carbón y la suspensión se agita magnéticamente a la temperatura ambiente. Se hace burbujear hidrógeno lentamente a través de la misma. El desprendimiento de dióxido de carbono cesa al cabo de 45 minutos. Transcurridas 4½ horas, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta formar un jarabe. 20 Añadiendo éter se forma un aceite blanco. Este se evapora de nuevo y se añade acetona. Después de triturar, se decanta la acetona y la goma blanca residual se seca en el matraz. El polvo resultante (muy higroscópico) se separa de 25 las paredes rascando y se analiza (peso 1,29 g; p.f. 70-75°) 30



1 gel). El rendimiento de hemihidrato de dihidrocloruro de L-lisindodecilamida es del 88,2 %.

Análisis para  $C_{18}H_{39}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ :

Calculado: C, 54,67; H, 10,70; N, 10,62

5 Encontrado: C, 54,68; H, 10,49; N, 10,61

EJEMPLO 3

Dihidrocloruro de L-lisinpentadecilamida

A. Preparación de  $N^2, N^6$ -di-benciloxicarbonil-L-lisinpentadecilamida

10 En un matraz de tres bocas, de 250 ml de capacidad, provisto de agitador, tapón y tubo desecador, se disuelven 10,36 g (0,025 moles) de  $N^2, N^6$ -di-benciloxicarbonil-L-lisina en 20 ml de tetrahidrofurano. La solución se enfría a  $0^\circ$  y se añaden 3,24 ml (0,025 moles) de trietilamina. A continuación se agita rápidamente esta solución y se enfría entre  $-5^\circ$  y  $-10^\circ$  en un baño de acetona y hielo. Se añaden 3,24 ml (0,025 moles) de cloroformiato de isobutilo, precipitando inmediatamente el hidrocloruro de trietilamina. La mezcla se agita durante 40 minutos a  $-5^\circ$ .

20 En una vasija separada se disuelven parcialmente 6,82 g (0,03 moles) de pentadecilamina (lo que constituye un 20 % de exceso) en tetrahidrofurano y se agrega al anhídrido mixto. La mezcla espesa resultante se diluye con más tetrahidrofurano y se agita fuertemente durante  $2\frac{1}{2}$  horas a la temperatura ambiente.

25 Se separa por filtración el hidrocloruro de trietilamina y se añaden 25 ml de agua al filtrado. Se evapora el tetrahidrofurano y el material insoluble en agua se separa por filtración, se lava con agua y se seca. A continua-

30



1 ción se tritura con hexano y después se recristaliza en etanol caliente dando una cera sólida blanca (peso 14,34 g; p.f. 110-114°). El rendimiento es del 91,9 %.

Análisis para  $C_{37}H_{57}N_3O_5$ :

5 Calculado: C, 71,23; H, 9,20; N, 6,73

Encontrado: C, 71,23; H, 9,12; N, 6,81

B. Preparación de dihidrocloruro de L-lisinpentadecilamida

10 En un matraz de una boca, de 50 ml de capacidad, provisto de condensador, tubo burbujeador y salida de dióxido de carbono, se suspenden en metanol 14,32 g (0,023 moles) de  $N^2, N^6$ -di-benciloxicarbonil-L-lisinpentadecilamida. Se añaden 4,22 ml (0,0506 moles) de ácido clorhídrico concentrado (lo que constituye un exceso del 10 %) y 5 g (50 % en agua en peso) de catalizador de paladio al 5 % en carbón. La suspensión se agita magnéticamente y se hace pasar lentamente hidrógeno. Comienza a desprenderse dióxido de carbono al cabo de  $1\frac{1}{2}$  horas. Transcurridas  $2\frac{1}{2}$  horas, el material de partida es todavía una torta cerosa, de forma que se prepara un baño de agua y la mezcla se calienta a 15 45-50°. El desprendimiento de dióxido de carbono todavía prosigue al cabo de 10 horas. Transcurridas  $11\frac{1}{2}$  horas, se separa por filtración el catalizador y el filtrado se evapora hasta formar un residuo pegajoso. Este se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo hasta que se forma un sólido, que se separa rascando las paredes y se pulveriza (peso 20 9,4 g; p.f. 65°, gel). El rendimiento es del 95 %.

Análisis para  $C_{21}H_{45}N_3O \cdot 2HCl$ :

Calculado: C, 58,85; H, 11,05; N, 9,80

Encontrado: C, 58,81; H, 10,57; N, 9,97.



1

EJEMPLO 4

Dihidrocloruro de L-lisintetradecilamida

A. Preparación de N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-di-benciloxicarbonil-L-lisintetradecilamida

5

En un matraz de tres bocas, de 250 ml de capacidad, provisto de agitador, tapón y tubo desecador, se disuelven 7,46 g (0,018 moles) de N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-di-benciloxicarbonil-L-lisina en 25 ml de tetrahidrofurano. Se enfría la solución a 0°C y se añaden 2,50 ml (0,018 moles) de trietilamina. A continuación se agita rápidamente esta solución y se enfría entre -5° y -10° en un baño de acetona y hielo. Se añaden 2,33 ml (0,018 moles) de cloroformiato de isobutilo, causando la inmediata precipitación de hidrocloreto de trietilamina. La mezcla se agita durante 20 minutos a -5°.

10

15

En una vasija distinta, se disuelven 4,70 g (0,022 moles) de tetradecilamina (lo que constituye un exceso del 20 %) en tetrahidrofurano y se añade al anhídrido mixto. La mezcla espesa resultante se diluye con más tetrahidrofurano y se agita fuertemente a la temperatura ambiente durante toda la noche.

20

Se separa por filtración la materia insoluble y se agregan 25 ml de agua al filtrado. Se evapora el tetrahidrofurano y la materia insoluble en agua se separa por filtración, se seca y se tritura de nuevo con hexano para dar una muestra analítica (peso, 10,84 g; p.f. 100-115°). El rendimiento es del 98,7 %.

25

Análisis para C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Calculado: C, 70,90; H, 9,09; N, 6,89

Encontrado: C, 70,92; H, 9,28; N, 6,70

30



1 B. Preparación de dihidrocloruro de L-lisintetradecilamida

En un matraz de una boca, de 500 ml de capacidad, provisto de un condensador, un tubo burbujeador y una salida de dióxido de carbono, se suspenden en metanol 10,66 g (0,07 moles) de N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-di-benciloxicarbonil-L-lisintetradecilamida. Se añaden 3,12 ml (0,0374 moles) de ácido clorhídrico concentrado (lo que constituye un exceso del 10 %) y 5 g (50 % en agua en peso) de catalizador de paladio al 5 % en carbón. La suspensión se agita magnéticamente, se calienta suavemente en un baño de agua a 45-50° y se hace burbujear hidrógeno lentamente a través de la misma. Comienza a desprenderse dióxido de carbono al cabo de media hora. Al cabo de 7 horas ha cesado el desprendimiento por completo. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora hasta formar un líquido. Se añade acetona y la solución se enfría en el refrigerador hasta que se forma un precipitado. Este se separa por filtración, se seca y se analiza (peso 6,07 g; p.f. 70°, gel). El rendimiento es del 86 %.

20 Análisis para C<sub>20</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O.2HCl:  
Calculado: C, 57,95; H, 10,94; N, 10,13  
Encontrado: C, 58,13; H, 11,02; N, 9,78

EJEMPLO 5

Dihidrocloruro de L-lisinoctadecilamida

25 En un matraz de una boca, de 250 ml de capacidad, provisto de un condensador y un tubo desecador, se disuelven 16,17 g (0,06 moles) de octadecilamina (lo que constituye un exceso del 100 %) en tetrahidrofurano ligeramente caliente y la solución oscura se agita magnéticamente. Se disuelven en tetrahidrofurano 9,19 g (0,03 moles) de N-carboxianhídrido de N<sup>6</sup>-benciloxicarbonil-L-lisina y se agrega

30



1 a esta solución agitada. Inmediatamente aparece una espuma  
blanca. Se calienta la mezcla a reflujo con agitación duran  
te 1½ horas, después de lo cual se separa por filtración la  
5 materia insoluble en caliente (1,06 g). Al enfriar el fil-  
trado se forma un precipitado que se separa por filtración  
(12,19 g). Este se recristaliza de nuevo en tetrahidrofura-  
no para separar las impurezas insolubles en frío y en ca-  
liente y el filtrado se evapora hasta formar un residuo que  
se tritura con hexano, se filtra, se seca y analiza (peso  
10 8,49 g; p.f. 96-99°).

Análisis para  $C_{32}H_{57}N_3O_3$ :

Calculado: C, 72,27; H, 10,80; N, 7,90

Encontrado: C, 72,24; H, 10,99; N, 7,86

El filtrado original (a partir de 12,19 g) se eva-  
15 pora y el residuo se trata con tetrahidrofurano y hexano  
en la misma forma, para dar más producto. El rendimiento to-  
tal de N<sup>6</sup>-benciloxycarbonil-L-lisinoctadecilamida es de  
68,8 %.

En un matraz de una boca, de 125 ml de capacidad,  
20 provisto de condensador, tubo burbujeador y salida de dióxi-  
do de carbono, se suspenden en metanol 3,72 g (0,007 moles)  
de N<sup>6</sup>-benciloxycarbonil-L-lisinoctadecilamida. Se añaden  
1,29 ml (0,0154 moles) de ácido clorhídrico concentrado  
(lo que constituye un exceso del 10 %), haciendo que se di-  
25 suelva la mayor parte de la amida. Se agrega 1 g (50 % en  
agua en peso) de catalizador de paladio al 5 % en carbón y  
la suspensión se agita magnéticamente a la temperatura am-  
biente. Se hace burbujear hidrógeno lentamente a través de  
la misma. Comienza a desprenderse dióxido de carbono al  
30 cabo de media hora. Transcurridas 5½ horas, se separa el



1 catalizador por filtración y el filtrado se evapora hasta  
formar un jarabe lechoso. Este se tritura con acetona para  
precipitar un sólido que se separa por filtración, se lava,  
se seca y analiza (peso 3,21 g; p.f. 60-68°, gel). El ren-  
5 dimiento de dihidrocloruro de L-lisinoctadecilamida es del  
97,6 %.

Análisis para  $C_{24}H_{51}N_3O \cdot 2HCl$ :

Calculado: C, 61,25; H, 11,35; N, 8,92

Encontrado: C, 59,31; H, 11,19; N, 9,08

10

EJEMPLO 6

Hemihidrato de dihidrocloruro de L-ornitinpentadecilamida

A. Preparación de N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-di-benciloxicarbonil-L-ornitinpentadecilamida

15

En un matraz de tres bocas, de 250 ml de capacidad,  
provisto de agitador, tapón y tubo desecador, se disuelven  
71,21 g (0,018 moles) de N<sup>2</sup>,N<sup>5</sup>-di-benciloxicarbonil-L-orni-  
tina en 35 ml de tetrahidrofurano. La solución se enfría a  
0° y se añaden 2,50 ml (0,018 moles) de trietilamina. A con-  
tinuación se agita rápidamente esta solución y se enfría  
entre -5° y -10° en un baño de acetona y hielo. Se añaden  
20 2,33 ml (0,018 moles) de cloroformiato de isobutilo, produ-  
ciendo la inmediata precipitación de hidrocioruro de trie-  
tilamina. La mezcla se agita durante 20 minutos a -5°.

20

25

En una vasija distinta se disuelven parcialmente en  
tetrahidrofurano 5,00 g (0,022 moles) de pentadecilamina  
(lo que constituye un exceso del 20 %) y se agrega al anhí-  
drido mixto. La mezcla espesa resultante se diluye con más  
tetrahidrofurano y se agita fuertemente durante 3 horas a  
la temperatura ambiente.

30

Se separa por filtración la materia insoluble, se



1 tritura con agua para disolver el hidrocioruro de trietil-  
amina, se seca y se analiza (peso 4,86 g; p.f. 130-136°).

Análisis para  $C_{36}H_{55}N_3O_5$ :

Calculado: C, 70,90; H, 9,09; N, 6,89

5 Encontrado: C, 71,09; H, 9,27; N, 6,99

Se agregan 25 ml de agua al filtrado original y se  
evapora el tetrahidrofurano. La materia insoluble en agua  
se separa por filtración, se seca y después se tritura con  
hexano para dar una segunda masa cristalina (peso 6,24 g;  
10 p.f. 127-134°). El análisis de esta muestra también es co-  
rrecto. El rendimiento total es del 100 %.

B. Preparación de hemihidrato de dihidrocioruro de L-orni-  
tinpentadecilamida

15 En un matraz de una boca, de 500 ml de capacidad,  
provisto de condensador, tubo burbujeador y salida de dióxi-  
do de carbono, se suspenden en metanol 10,92 g (0,018 mo-  
les) de  $N^2, N^5$ -di-benciloxicarbonil-L-ornitinpentadecilamida.  
Se añaden 3,30 ml (0,0396 moles) de ácido clorhídrico con-  
centrado (lo que constituye un exceso del 10 %) y 5 g (50 %  
20 en agua en peso) de catalizador de paladio al 5 % en carbón.  
La suspensión se agita magnéticamente, se calienta suavemen-  
te en un baño de agua a 45-50° y se hace burbujear hidróge-  
no lentamente a través de la misma. Comienza a desprender-  
se dióxido de carbono al cabo de 1 hora. Transcurridas 9  
25 horas el desprendimiento ha cesado por completo. Al cabo de  
10 horas se separa el catalizador por filtración y el filtra-  
do se evapora hasta formar un residuo sólido. Este se tritu-  
ra con acetona, se filtra, se seca y analiza (peso 6,10 g;  
p.f. 75-85°, gel). El rendimiento es del 80,1 %.

30



1           Análisis para  $C_{20}H_{43}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ :  
          Calculado: C, 56,721; H, 10,948; N, 9,922  
          Encontrado: C, 56,56 ; H, 10,90 ; N, 9,84

EJEMPLO 7

5           Tetartohidrato de dihidrocloruro de L-ornitintetradecilamida

A. Preparación de  $N^2, N^5$ -di-benciloxicarbonil-L-ornitintetradecilamida

          En un matraz de tres bocas, de 250 ml de capacidad,  
          provisto de agitador, tapón y tubo desecador, se disuelven  
10       10,01 g (0,025 moles) de  $N^2, N^5$ -di-benciloxicarbonil-L-orni-  
          tina en 25 ml de tetrahidrofurano. Se enfría la solución a  
          0° y se añaden 3,47 ml (0,025 moles) de trietilamina. A con-  
          tinuación se agita rápidamente esta solución y se enfría en-  
          tre -5° y -10° en un baño de acetona y hielo. Se añaden  
15       3,24 ml (0,025 moles) de cloroformiato de isobutilo, produ-  
          ciendo la precipitación inmediata de hidrocioruro de trietil-  
          amina. La mezcla se agita durante 25 minutos a -5°.

          En una vasija distinta, se disuelven parcialmente  
          en tetrahidrofurano 6,40 g (0,03 moles) de tetradecilamina  
20       (lo que constituye un exceso del 20 %) y se agrega al anhí-  
          drido mixto. La mezcla espesa resultante se diluye con más  
          tetrahidrofurano y se agita fuertemente durante 2 horas a  
          la temperatura ambiente.

          La materia insoluble se separa por filtración y se  
25       añaden 25 ml de agua al filtrado. Se evapora el tetrahidro-  
          furano y la materia insoluble en agua se separa por filtra-  
          ción, se lava con agua y se seca. Después se tritura con  
          hexano, se filtra, se seca y se analiza (peso 10,53 g; p.f.  
          130-134°).

30



1

Análisis para  $C_{35}H_{53}N_3O_5$ :

Calculado: C, 70,55; H, 8,96; N, 7,05

Encontrado: C, 70,61; H, 9,00; N, 6,98

5

La materia originalmente insoluble en tetrahidrofurano se tritura con agua para disolver el hidrocloreto de trietilamina, se filtra y se seca (peso 3,70 g; p.f. 131-135°). El análisis de esta muestra también es correcto. El rendimiento total es del 95,5 %.

10

B. Preparación de tetartohidrato de dihidrocloreto de L-ornitintetradecilamida

15

20

25

En un matraz de una boca, de 500 ml de capacidad, provisto de condensador, tubo burbujeador y salida de dióxido de carbono, se suspenden 14,00 g (0,023 moles) de  $N^2, N^5$ -di-benciloxicarbonil-L-ornitintetradecilamida en metanol. Se añaden 4,22 ml (0,0506 moles) de ácido clorhídrico concentrado (lo que constituye un exceso del 10 %) y 5 g (50 % en agua en peso) de catalizador de paladio al 5 % en carbón. La suspensión se agita magnéticamente, se calienta suavemente en un baño de agua a 45-50° y se hace burbujear lentamente hidrógeno a través de la misma. El desprendimiento de dióxido de carbono comienza al cabo de media hora. Transcurridas  $7\frac{1}{2}$  horas cesa el desprendimiento. Después de 10 horas se separa por filtración el catalizador y el filtrado se evapora hasta formar una goma residual. Por trituración con éter se obtiene un sólido higroscópico (peso 9,08 g; p.f. 64-67°, gel). El rendimiento es del 97 %.

30

Análisis para  $C_{19}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$ :

Calculado: C, 56,35; H, 10,82; N, 10,37

Encontrado: C, 56,50; H, 10,65; N, 10,16



EJEMPLO 8

Dihidrocloreuro de L-ornitinhexadecilamida

A. Preparación de N<sup>5</sup>-benciloxicarbonil-L-lisinhexadecilamida

En un matraz de tres bocas, de 500 ml de capacidad, provisto de agitador, tapón y tubo desecador, se disuelven 14,49 g (0,06 moles) de hexadecilamina (lo que constituye un exceso del 200 %) en 50 ml de tetrahidrofurano y la solución oscura se agita. Se disuelven 5,85 g (0,02 moles) de N<sup>2</sup>-carboxianhídrido de N<sup>5</sup>-benciloxicarbonil-L-ornitina crudo en 50 ml de tetrahidrofurano y se agrega a esta solución. Se forma un precipitado con algo de espuma debido al desprendimiento de dióxido de carbono. Se añaden 100 ml más de tetrahidrofurano y la mezcla se agita durante la noche.

Se separa por filtración la materia insoluble y se evapora el filtrado. El residuo se tritura con hexano, se filtra y se seca. A continuación se recristaliza en 35 ml de etanol caliente, se enfría a la temperatura ambiente y el precipitado se filtra y seca. Mediante una recristalización adicional en 25 ml de etanol se obtiene una muestra analítica (peso 3,82 g; p.f. 98,5-99,5°). El rendimiento es del 39,0 %.

Análisis para C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

Calculado: C, 71,12; H, 10,49; N, 8,58

Encontrado: C, 71,06; H, 10,49; N, 8,63

B. Preparación de dihidrocloreuro de L-ornitinhexadecilamida

En un matraz de una boca, de 125 ml de capacidad, provisto de condensador, tubo burbujeador y salida de dióxido de carbono, se suspenden en metanol 3,59 g (0,007 moles) de N<sup>5</sup>-benciloxicarbonil-L-lisinhexadecilamida. Se añaden



1 1,28 ml (0,0154 moles) de ácido clorhídrico concentrado (lo  
que constituye un exceso del 10 %), haciendo que se disuel-  
va algo de la amida. Se agrega 1 g (50 % en agua en peso)  
de catalizador de paladio al 5 % en carbón y la suspensión  
5 se agita magnéticamente a la temperatura ambiente. Se hace  
burbujear hidrógeno lentamente a través de la misma. El des-  
prendimiento de dióxido de carbono comienza al cabo de 45 mi-  
nutos y prosigue durante 3½ horas. Transcurridas 6 horas,  
el catalizador se separa por filtración y se evapora el fil-  
10 trado. El residuo se tritura con acetona, se filtra, se se-  
ca y analiza (peso 2,93 g; p.f. 88-92°, gel). El rendimien-  
to es del 97,7 %.

Análisis para  $C_{21}H_{45}N_3O \cdot 2HCl$ :

Calculado: C, 58,86; H, 11,05; N, 9,80

15 Encontrado: C, 58,43; H, 10,96; N, 9,99

EJEMPLO 9

Dihidrocloruro de L-2,4-diamino-N-hexadecilbutiramida

A. Preparación de N<sup>2</sup>,N<sup>3</sup>-di-benciloxicarbonil-L-2,4-diamino-  
N-hexadecilbutiramida

20 En un matraz de tres bocas, de 250 ml de capacidad,  
provisto de agitador, tapón y tubo desecador, se disuelven  
en tetrahidrofurano 11,59 g (0,03 moles) de ácido N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-di-  
benciloxicarbonil-L-2,4-diaminobutírico. La solución se en-  
fría a 0° y se añaden 4,16 ml (0,03 moles) de trietilamina.  
25 A continuación se agita rápidamente la solución y se enfría  
a -5° en un baño de acetona y hielo. Se añaden 3,90 ml  
(0,03 moles) de cloroformiato de isobutilo, produciendo la  
precipitación de hidrocloreuro de trietilamina. La mezcla se  
agita durante media hora a -5°. Un exceso del 20 % de hexa-  
30 decilamina (8,69 g, 0,036 moles) parcialmente disuelta en



1 tetrahidrofurano se agrega al anhídrido mixto y la mezcla se agita fuertemente durante 4 horas a la temperatura ambiente.

5 Se separa por filtración la materia insoluble y se añaden 25 ml de agua al filtrado. Se evapora el tetrahidrofurano y la materia insoluble en agua se separa por filtración, se seca y se tritura después con hexano para dar una muestra analítica (peso 6,53 g; p.f. 122-124°).

10 Análisis para  $C_{36}H_{55}N_3O_5$ :  
Calculado: C, 70,90; H, 9,09; N, 6,89  
Encontrado: C, 71,02; H, 9,24; N, 6,79

15 La materia original insoluble en tetrahidrofurano se tritura con agua para disolver el hidrocloreto de trietilamina, se filtra y se seca (peso 10,35 g; p.f. 122-124°). El análisis de esta muestra también es correcto. El rendimiento total es del 92,2 %.

B. Preparación de dihidrocloruro de L-2,4-diamino-N-hexadecilbutiramida

20 En un matraz de una boca, de 500 ml de capacidad, provisto de un tubo burbujeador y de una salida de dióxido de carbono, se suspenden en metanol 15,58 g (0,025 moles) de  $N^2, N^4$ -di-benciloxycarbonil-L-2,4-diamino-N-hexadecilbutiramida. Se añaden 4,58 ml (0,055 moles) de ácido clorhídrico concentrado (lo que constituye un exceso del 10 %) y 7 g (50 % en agua en peso) de catalizador de paladio al 25 5 % en carbón. La suspensión se agita magnéticamente, se calienta en un baño de agua a 60° y se hace burbujear hidrógeno lentamente a través de la misma. Se desprende dióxido de carbono durante 6½ a 8 horas. Se separa el catalizador por 30 filtración de la suspensión caliente y se evapora el filtra-



1969

1 do. El residuo se tritura con acetona, se filtra, se seca y analiza (peso 9,50 g; p.f. 70-80°, gel). El rendimiento es del 91,7. %.

Análisis para  $C_{20}H_{43}N_3O \cdot 2HCl$ :

5 Calculado: C, 57,95; H, 10,94; N, 10,13

Encontrado: C, 57,66; H, 11,19; N, 9,68

EJEMPLO 10

Hemihidrato de dihidrocloruro de L-2,4-diamino-N-pentadecilbutiramida

10 A. Preparación de N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-di-benciloxicarbonil-L-2,4-diamino-N-pentadecilbutiramida

15 En un matraz de tres bocas, de 250 ml de capacidad, provisto de agitador, tapón y tubo desecador, se disuelven en tetrahidrofurano 11,59 g (0,03 moles) de ácido N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-di-benciloxicarbonil-L-2,4-diaminobutírico. Se enfría la solución a 0° y se añaden 4,16 ml (0,03 moles) de trietilamina. Después se agita rápidamente la solución y se enfría a -5° en un baño de acetona y hielo. Se añaden 3,90 ml (0,03 moles) de cloroformiato de isobutilo induciéndose la precipitación de hidrocloreuro de trietilamina. La mezcla se agita durante media hora a -5°. Se añaden 8,19 g (0,036 moles) de pentadecilamina (lo que constituye un exceso del 20 %) parcialmente disuelta en tetrahidrofurano al anhídrido mixto y la mezcla se agita fuertemente durante 4 horas a la temperatura ambiente.

25 Se separa por filtración la materia insoluble y se añaden 25 ml de agua al filtrado. Se evapora el tetrahidrofurano y la materia insoluble en agua se filtra, se seca y se tritura de nuevo con hexano para dar una muestra analítica (peso 10,77 g; p.f. 119-123°).

30



1

Análisis para  $C_{35}H_{53}N_3O_5$ :

Calculado: C, 70,55; H, 8,96; N, 7,05

Encontrado: C, 70,61; H, 9,12; N, 7,31

5

La materia originalmente insoluble en tetrahydrofurano se tritura con agua, se filtra y se seca, para dar una segunda masa impura (peso 4,44 g; p.f. 114-120°). El rendimiento total es de 85,1 %.

B. Preparación de hemihidrato de dihidrocloruro de L-2,4-diamino-N-pentadecilbutiramida

10

En un matraz de una boca, de 500 ml de capacidad, provisto de un tubo burbujeador y una salida de dióxido de carbono, se suspenden en metanol 10,70 g (0,018 moles) de  $N^2, N^4$ -di-benciloxicarbonil-L-2,4-diamino-N-pentadecilbutiramida. Se añaden 3,30 ml (0,0396 moles) de ácido clorhídrico concentrado (lo que constituye un exceso del 10 %) y 5 g (50 % en agua en peso) de catalizador de paladio al 5 % en carbón. La suspensión se agita magnéticamente, se calienta en un baño de agua a 60° y se hace burbujear hidrógeno lentamente a través de la misma. Se desprende dióxido de carbono durante unas 8 horas. Se separa el catalizador por filtración de la suspensión caliente y se evapora el filtrado. El residuo se tritura con acetona, se filtra, se seca y analiza (peso 6,29 g, p.f. 70-80°, gel). El rendimiento es del 87,2 %.

15

20

25

Análisis para  $C_{19}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ :

Calculado: C, 55,73; H, 10,83; N, 10,26

Encontrado: C, 55,62; H, 10,87; N, 10,24

30



1

EJEMPLO 11

Hemihidrato de dihidrocloruro de L-2,4-diamino-N-tetradecil-  
butiramida

5

A. Preparación de N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-di-benciloxycarbonil-L-2,4-diamino-  
N-tetradecilbutiramida

10

15

En un matraz de tres bocas, de 250 ml de capacidad, provisto de agitador, tapón y tubo desecador, se disuelven en tetrahidrofurano 11,59 g (0,03 moles) de ácido N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-di-benciloxycarbonil-L-2,4-diaminobutírico. Se enfría la solución a 0° y se añaden 4,16 ml (0,03 moles) de trietilamina. A continuación la solución se agita rápidamente y se enfría a -5° en un baño de acetona y hielo. Se añaden 3,90 ml (0,03 moles) de cloroformiato de isobutilo, produciendo la precipitación de hidrocloreuro de trietilamina. La mezcla se agita durante 40 minutos a -5°. Se añaden 7,68 g (0,036 moles) de tetradecilamina (lo que constituye un exceso del 20 %), parcialmente disuelta en tetrahidrofurano, al anhídrido mixto y la mezcla se agita fuertemente durante 4 horas a la temperatura ambiente.

20

Se separa por filtración la materia insoluble y se añaden 25 ml de agua al filtrado. Se evapora el tetrahidrofurano y la materia insoluble en agua se separa por filtración, se seca y se tritura dos veces con hexano para dar una muestra analítica, p.f. 104-121°; peso 9,36 g, (53,6 %).

25

Análisis para C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Calculado: C, 70,19; H, 8,83; N, 7,22

Encontrado: C, 70,29; H, 8,96; N, 7,08

30

B. Preparación de hemihidrato de dihidrocloruro de L-2,4-  
diamino-N-tetradecilbutiranida

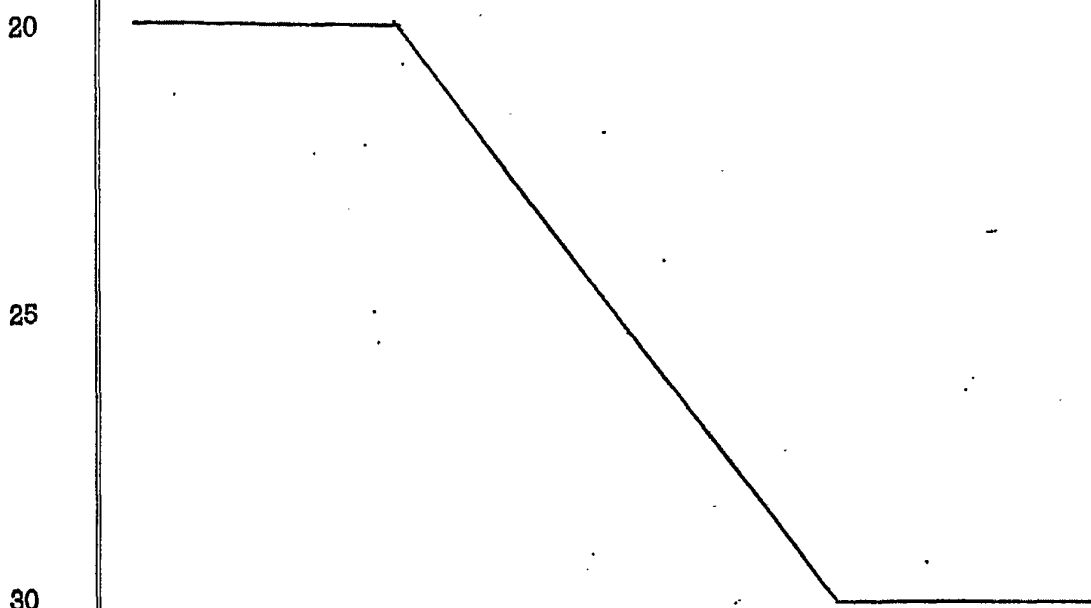
En un matraz de una boca, de 500 ml de capacidad,



1 provisto de un tubo burbujeador y una salida de dióxido de  
carbono, se suspenden en metanol 9,14 g (0,016 moles) de  
N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-di-benciloxycarbonil-L-2,4-diamino-N-tetradecilbuti-  
5 ramida. Se añaden 2,77 ml (0,035 moles) de ácido clorhídri-  
co concentrado (lo que constituye un exceso del 10 %) y 5 g  
(50 % en agua en peso) de catalizador de paladio al 5 % en  
carbón. La suspensión se agita magnéticamente, se calienta  
en un baño de agua a 60° y se hace burbujear hidrógeno len-  
tamente a través de la misma. Se desprende dióxido de car-  
10 bono durante unas 5 horas. Se separa el catalizador por fil-  
tración de la suspensión caliente y se evapora el filtrado.  
El residuo se tritura con acetona, se filtra, se seca y ana-  
liza (peso 5,04 g; p.f. 60-63°, gel). El rendimiento es del  
81,6 %.

15 Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O.2HCl.1/2 H<sub>2</sub>O:  
Calculado: C, 54,67; H, 10,70; N, 10,62  
Encontrado: C, 54,59; H, 10,72; N, 10,42

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
recaerá sobre las siguientes:





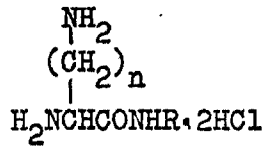
1959

1

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de nuevas amidas de aminoácidos de fórmula:

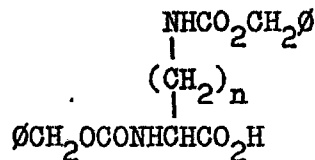
5



donde R es un grupo alquilo superior (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) y n es 2-4, cuyo método consiste en

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10



donde n tiene el valor citado anteriormente, con cloroformiato de isobutilo en presencia de trietilamina,

15

(b) someter el producto de (a) a la acción de un compuesto de fórmula:



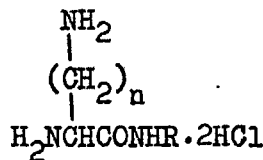
donde R es el mencionado anteriormente y

20

(c) hidrogenar el producto de (b) en presencia de un catalizador.

2. Un método de preparación de nuevas amidas de aminoácidos de fórmula:

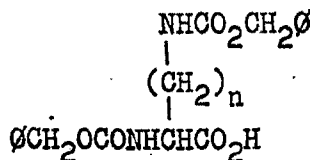
25



donde R es un grupo alquilo superior (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) y n es 2-4, cuyo método consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

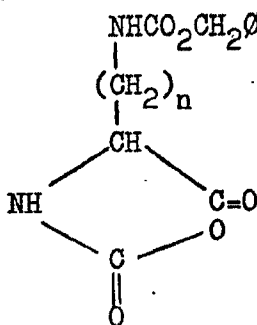
30





1 donde n tiene el valor dado anteriormente, con tribromuro -  
de fósforo para producir un compuesto de fórmula:

5



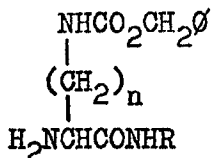
10

(b) tratar el compuesto de (a) con un compuesto de fórmula:



donde R es el mencionado anteriormente, para producir un --  
compuesto de fórmula:

15



donde R es el mencionado anteriormente y

(c) hidrogenar el compuesto de (b) en presencia de un cata-  
lizador.

20

3.-Se reivindica por último, como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita :  
"UN METODO DE PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE AMINOACIDOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria, que consta de veinticinco páginas mecano-  
grafiadas.

25

Madrid, 25 de marzo de 1.969  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

30