

P.- 43.553
77/1786
Mö/nki

374449



Memoria descriptiva

SECCION	TECNICA
CLASE	ACIÓ. C
	C-07 A-61
SUBCLASE	C K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CHINOIN GYÓGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT

entidad / ~~de nacionalidad~~ húngara

con domicilio en tó utca 1-5, Budapest, Hungría

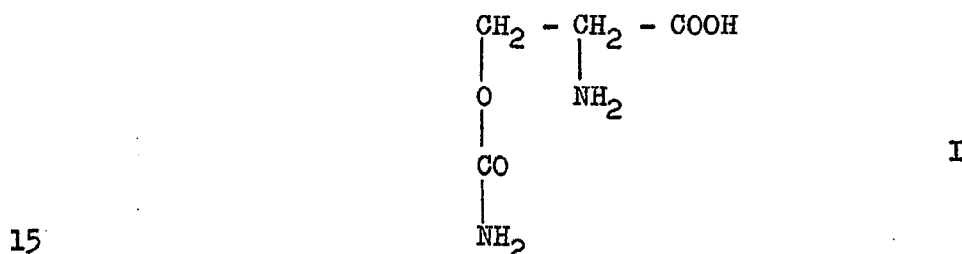
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
SERINA" (Clase Internacional C07c)



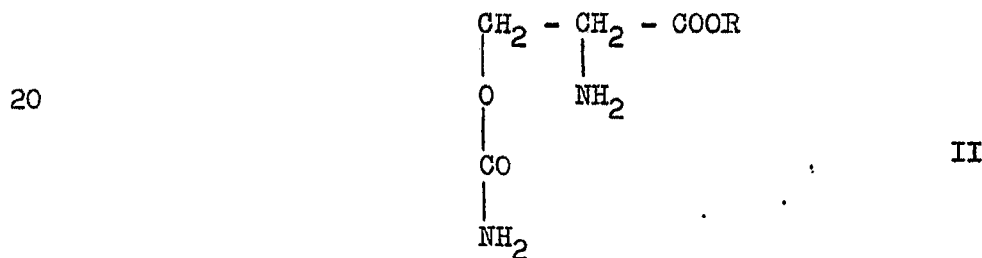
1970

La O-carbamoil-D-serina ya fue preparada por
 vía de fermentación (memoria de patente británica número
 775.946) y también sintéticamente (J.Am.Chem.Soc. 78 (1956)
 2412). El compuesto resulta también como subproducto en
 5 la preparación por fermentación de cicloserina, de modo
 que la revalorización del producto significa un problema
 industrial de la síntesis de cicloserina.

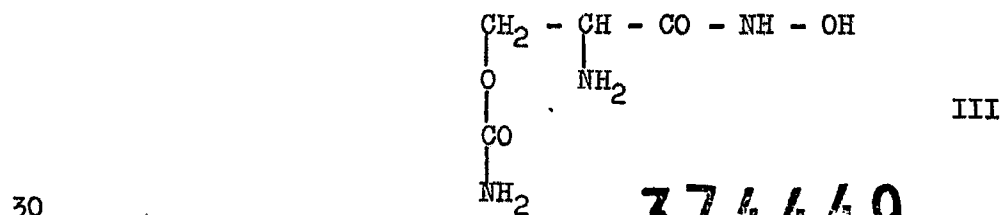
El objeto del presente invento es un procedi
 miento para la preparación de derivados de serina, carac
 10 terizado porque se esterifica un compuesto de la fórmula



y porque los compuestos así obtenidos, de la fórmula gene
 ral



(en que R significa un grupo alcohilo), se hacen reaccio
 25 nar con hidroxilamina, y a continuación se transforman -
 eventualmente los compuestos así obtenidos de la fórmula

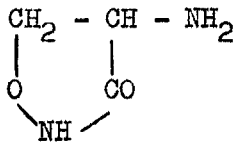


374449



1970

por tratamiento ácido y básico, en el compuesto de la fórmula



IV

5

Por lo que sabe la firma solicitante, los compuestos de las fórmulas II y III son nuevos. A causa de su reactividad pueden ser utilizadas para reacciones químicas posteriores. La O-carbamoil-D-serin-hidroxi-
10 amida posee una actividad biológica, por lo cual puede ser utilizada en la farmacia. De acuerdo con el presente invento, este último compuesto puede ser transformado también muy sencillamente en el compuesto de la fórmula IV, que es un agente antituberculósico.

15

En la forma de realización ventajosa de la primera etapa del presente invento, la esterificación se lleva a cabo con un alcohol acidificado. El alcohol es -
escogido dependiendo del éster que se ha de obtener, no debiendo ascender por encima de cuatro, convenientemente,
20 el número de átomos de carbono del alcohol. Cuando se utiliza metanol el producto es susceptible de ser aislado con facilidad en forma de la sal clorhídrica, dado que -
precipita en forma cristalina con buen rendimiento desde la mezcla de reacción.

25

La reacción con hidroxilamina tiene lugar convenientemente en medio alcalino. Como sustancia de partida puede utilizarse la sal clorhídrica del éster. A la solución acuosa fría de la sal de éster y de la sal de hidroxilamina se puede añadir una solución de álcali o de
30 otra base apropiada, y de esta manera se puede proteger a

12.1.70



ENE 1970

los reactivos de un largo tratamiento alcalino. En efecto, la hidroxilamina liberada reacciona inmediatamente con los ésteres de carbamoilo, y resulta la sal de metal alcalino de O-carbamoil-serin-hidroxamida.

5 Por acidificación de la mezcla de reacción se libera la O-carbamoil-serin-hidroxamida. A partir de la solución acuosa se obtiene un producto que cristaliza bien y con facilidad.

10 En una forma de realización ventajosa de la segunda etapa, la O-carbamoil-serin-hidroxamida es hecha reaccionar con ácido sulfúrico al 100% o con oleum y a continuación con hidróxido alcalino, ventajosamente con hidróxido de sodio. En este caso se puede añadir con intenso enfriamiento la O-carbamoil-serin-hidroxamida al ácido sulfúrico y calentar la mezcla de reacción a continuación lentamente a 100°C.

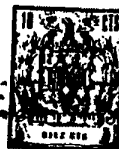
15 Esta solución puede ser añadida ventajosamente con enfriamiento a la cantidad calculada de una solución al 30% de hidróxido de sodio. Después de alguna agitación a 60-70°C, el contenido de cicloserina de la mezcla de reacción asciende a aproximadamente 75-80% del valor calculado con relación a la O-carbamoil-serin-hidroxamida. Desde esta mezcla de reacción se eliminan convenientemente en primer lugar las sales inorgánicas, después de lo cual se puede aislar desde la solución por precipitación la 4-amino-3-isoxazolidinona.

Otras particularidades del procedimiento se pueden desprender de los ejemplos.

Ejemplos:

30 1.-) 44 ml de cloruro de tionilo son añ-

17E



dióse gota a gota a aproximadamente -5°C a 190 ml de metanol. Después de esto se añaden 74 g de O-carbamoil-D-serina y se agita la mezcla de reacción a $55-60^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Después de enfriar a 0°C , los cristales separados son filtrados y son lavados con acetona. Se obtienen 90,5 g de éster metílico de O-carbamoil-D-serina en forma de la sal clorhídrica. Análisis: N% = 13,9; Cl% = 17,8 (calculado 14,1; 17,8). Punto de descomposición $146-148^{\circ}\text{C}$.

2.) 20,85 g de clorhidrato de hidroxilamina y 49,6 g de clorhidrato de éster metílico de O-carbamoil-D-serina son agitados en 100 ml de agua y la solución obtenida es enfriada a -5°C . Después de esto, se añade una solución de 32 g de hidróxido de sodio en 80 ml de agua. Después de alguna agitación se añaden 22,1 ml de ácido clorhídrico concentrado, después de lo cual se agita a -5°C durante 1 a 2 horas. El producto se separa en forma de cristales blancos. Se obtienen 33,4 g de O-carbamoil-D-serin-hidroxamida. Punto de descomposición $163-165^{\circ}\text{C}$. Análisis: C% = 29,0; H% = 5,51; N% = 25,65.

3.) A 28 ml de ácido sulfúrico al 100% se añaden bajo enfriamiento, a una temperatura por debajo de 30°C , 16,32 g de O-carbamoil-D-serin-hidroxamida, después de lo cual se calienta gradualmente a 100°C . Después que ya no se desprende ninguna cantidad más de gas, la mezcla de reacción es enfriada a la temperatura ambiente y, con intenso enfriamiento, es añadida gota a gota a la solución de 45,6 g de hidróxido de sodio en 120 ml de agua. La solución concentrada así obtenida es calentada a $60-70^{\circ}\text{C}$ y es agitada durante 20 minutos. Esta solución contiene una cantidad del producto final que corresponde aproxima-



7

5
10
15
20
25

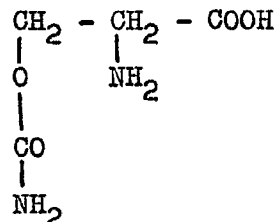
damente a un rendimiento de 78%. A partir de esta mezcla de reacción se aislan, de acuerdo con métodos de por sí conocidos, 4,1 g de D-4-amino-3-isoxazolidinona. Punto de descomposición 142-144°C ($d_D^{20} = 109^{\circ}$ (c = 1 en agua). N% = 26,9 (calculado 27,4). Contenido de sustancia activa 97,5%.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría el 12 de Diciembre de 1.968, bajo el número CI-845, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre la Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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.- Procedimiento para la preparación de derivados de serina caracterizado porque se esterifican compuestos de la fórmula



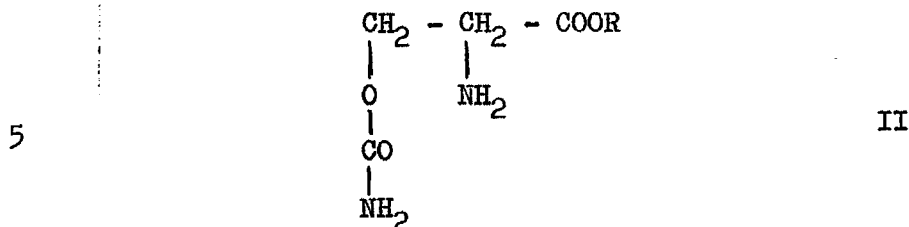
I

374449

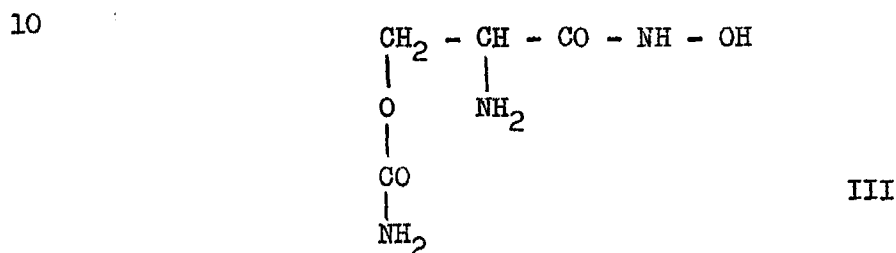


17 FEB 1970

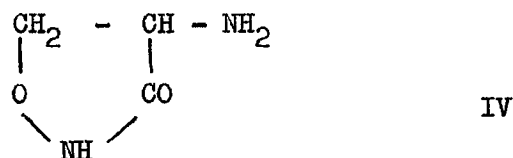
y se hacen reaccionar los compuestos así obtenidos de la fórmula



(en que R significa un grupo alcohol) con hidroxilamina, y a continuación se transforman eventualmente los compuestos así obtenidos de la fórmula



15 por tratamiento ácido y básico, en el compuesto



20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo la esterificación con metanol clorhídrico.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar el ester en medio alcalino con hidroxilamina.

25 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar O-carbamoyl-serin-hidroxamida con ácido sulfúrico concentrado o con oleum, y a continuación con hidróxido alcalino, ventajosamente con hidróxido de sodio.



17 ENE 1970

5.- Procedimiento para la preparación de derivados de serina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 17 ENE. 1970

P.A.
Alberio de...
For Files

374449