

306847

8 LINE. JF



P.- 46.677

PF/KJu 67/675

386847

Memoria descriptiva

SOLICITUD DE PATENTE	
CLASIFICACION INTERNACIONAL	
CLASE	GRUPO
C07	A61
SUBCLASE	
C	K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT

entidad / ~~de nacionalidad~~ húngara

con domicilio en 21, Gyömrői ut, Budapest, Hungria.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS ALFA-AMINOOXICARBOXILICOS" (Clase Internacional C07c)

2.1.70

- 1 -

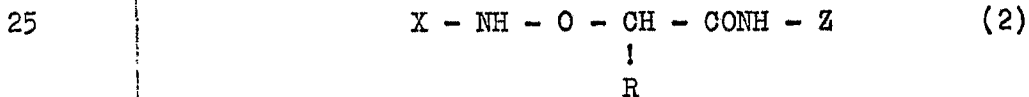


8 1971

El invento concierne a la preparaci3n de nuevos derivados de amidas de 6cidos alfa-aminooxicarb3xlicos con efecto tuberculost6tico.

5 El representante m6s antiguo de los 6cidos alfa-aminooxicarb3xlicos, el 6cido aminoociac3tico, ya era conocido a finales del siglo pasado (A. Werner, Ber. 26, 1567 /1893/; Ber. 27, 3350 /1894/). No obstante el efecto bacteriost6tico de este compuesto s3lo se conoci3 muchisimo m6s tarde (C.B. Favour, J. Bakteriol, 55, 1 / 10 1948/). Posteriormente, se han preparado tambi3n otros aminooxidervados (McHale y colaboradores, J. Chem. Soc., 1960, 225; P. Mamalis y colaboradores, J. Chem. Soc. 1960, 229; E. Testa y colaboradores, Helv. Chim. Acta 46, 766/ 15 1963/; P. Mamalis y colaboradores, J. Med. Chem. 6, 684/ 1965/; V. Markova y colaboradores, Chim. Farm. Zh. 3, 13/ 1969/), de los cuales algunos fueron ensayados tambi3n en cuanto a su efecto bacteriost6tico (v3ase S.A. Price y co- laboradores, Brit. J. Pharm. 15, 243/1960/), pero hasta 20 ahora no se pudo encontrar ning3n compuesto suficientemen- te activo contra Mycobacterium tuberculosis.

Se ha encontrado de manera sorprendente que los sencillos derivados de 6cidos aminooxicarb3xlicos, hasta ahora no descritos en la bibliograf3a, de la f3rmula general I



en que X significa hidr3geno o un radical acilo, R signi- fica hidr3geno o un grupo alcoholo, aralcoholo o arilo y 30 Z significa un grupo alcoholo o cicloalcoholo que contie-



ne l hasta 15 átomos de carbono, sustituido o no sustitui-  
do, un grupo aralcohilo o arilo sustituido o no sustitui-  
do o un grupo heterocíclico, así como las sales por adi-  
ción formadas con ácidos terapéuticamente utilizables y  
5 Los isómeros ópticamente activos de los compuestos que  
contienen un átomo de carbono asimétrico, muestran efec-  
tos tuberculostáticos muy ventajosos.

Los nuevos compuestos de la fórmula I que  
se pueden preparar de acuerdo con el invento contienen en  
10 el lugar de X la mayor parte de las veces un átomo de hi-  
drógeno, pero en este lugar se pueden encontrar también  
grupos acilo, que pueden contener también grupos apropia-  
dos para la formación de sales. Caso de que estos compues-  
tos en el lugar de R contengan un átomo de hidrógeno, se  
15 trata de derivados de amidas de ácidos aminooxiacéticos,  
mientras que los compuestos, en los cuales R es diferente  
de hidrógeno, son los derivados de amidas de ácidos alfa-  
aminooxicarboxílicos, que también contienen un átomo de  
carbono asimétrico y de este modo pueden existir en formas  
20 ópticamente activas. Z está corporeizado o representado  
la mayor parte de las veces por un radical aromático sus-  
tituido o no sustituido.

Caso de que los grupos R o Z lleven susti-  
tuyentes, estos sustituyentes pueden ser, en el caso de R,  
25 grupos hidroxilo, mercapto o amino, que a su vez puede es-  
tar también sustituidos, mientras que los grupos Z pueden  
estar sustituidos por átomos de halógeno, grupos hidroxilo,  
alcoxi, alcoholo, nitro, amino o grupos amino susti-  
tuidos.

30 En la bibliografía no se puede encontrar

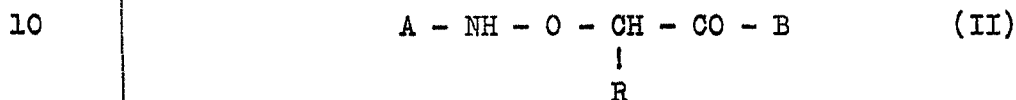
**386847**

8 EINC 1072

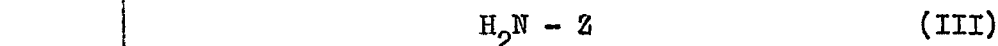


ninguna indicación acerca de la preparación de compuestos de la fórmula general I; tampoco la comunicación extensa de A.O. Ilvespää y A. Marxer, *Chimia*, 18, 1/1964/ contiene ningún dato a este respecto.

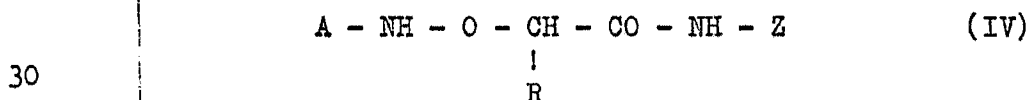
5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I son preparados de acuerdo con el invento haciendo reaccionar derivados de ácidos alfa-aminooxicarboxílico de la fórmula general II



en que A significa un radical acilo o, cuando X representa en el producto de la reacción un átomo de hidrógeno, significa un grupo protector apropiado para la protección transitoria del grupo amino, por ejemplo un grupo benziloxycarbonilo o ter-butiloxycarbonilo; B significa un grupo hidroxilo o un grupo apropiado para la activación del grupo carboxilo, ventajosamente un grupo pentaclorofenoxi, un átomo de halógeno o un grupo  $N_3$ , y R tiene el significado anterior, con aminas de la fórmula general III



25 en que Z tiene el significado anterior y, eventualmente, desde el producto de reacción obtenido de la fórmula general IV





en que A, R y Z tienen los significados anteriores, se se-  
para de manera de por sí conocida el grupo protector A in-  
troducido para la protección transitoria del grupo amino,  
y en caso deseado se transforma el compuesto obtenido de  
5 la fórmula general I en una sal por adición de ácido far-  
maceuticamente utilizable, y/o en caso deseado se N-acila  
el compuesto obtenido, y/o se desdobra el compuesto de la  
fórmula general I obtenido en forma racémica, de manera  
de por sí conocida, en los isómeros ópticamente activos.

10 La reacción de las sustancias de partida  
de la fórmula general II con las aminas de la fórmula ge-  
neral III se lleva a cabo en disolventes orgánicos, venta-  
josamente en dioxano, a la temperatura ambiente; el progre-  
so de la reacción puede ser controlado por cromatografía  
15 en capa delgada. El tratamiento de la mezcla de reacción  
se puede llevar a cabo de manera sencilla, dado que tanto  
los eventuales subproductos, como también las sustancias  
de partida que no han reaccionado, pueden ser eliminadas  
con facilidad por extracción por agitación o por tratamien-  
20 to con disolventes orgánicos apropiados. Caso de que el  
producto intermedio obtenido de la fórmula general IV con-  
tenga un grupo protector susceptible de ser separado, (es  
decir, cuando se deban preparar compuestos que contiene  
hidrógeno en el lugar de X), este grupo protector puede  
25 ser separado - según su naturaleza - por tratamiento con  
ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial o con  
acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno.

30 Las sales por adición de ácido de los compuestos  
de la fórmula general I son insolubles en éter y por lo  
tanto pueden ser precipitados en forma cristalina desde

**386847**



8 LINE 19

sus soluciones por ejemplo alcohólicas, mediante la adición de éter.

5 Los compuestos de la fórmula general I, que en el lugar de X contienen un átomo de hidrógeno, pueden ser N-acilados en caso deseado según métodos de por sí conocidos, y de este modo pueden ser transformados en un compuesto de la fórmula general I que en el lugar de X contiene el grupo acilo deseado.

10 Si en calidad de sustancias de partida se utilizan compuestos ópticamente activos de la fórmula general II, entonces se obtienen productos intermedios de la fórmula general IV o productos finales de la fórmula general I de configuración adecuada, es decir también en forma ópticamente activa. Si se utilizan sustancias de 15 partida de la fórmula general II racémicas, los productos obtenidos también en forma racémica pueden ser desdoblados de manera de por si conocida en las formas ópticamente activas.

20 De acuerdo con un modo de realización del procedimiento especialmente ventajoso, para la protección transitoria del grupo amino de las sustancias de partida de la fórmula general I, se utiliza el grupo ter-butiloxycarbonilo o el grupo benciloxycarbonilo, y se activa el grupo carboxilo por transformación en los ésteres pentaclorofenílicos o por la utilización de dicitclohexilcarbodiimida. 25 De este modo, se obtienen los productos intermedios de la fórmula general IV protegidos con excelentes rendimientos, y luego mediante tratamiento con ácido pueden ser transformados en los productos finales de la fórmula general I deseados. 30 Estos últimos, dependiendo de las condiciones de



8 1111 31

5 reacción utilizadas, se pueden obtener en la forma de bases libres o en la forma de sales por adición de ácido. A partir de las sales por adición de ácido obtenidas se pueden liberar las correspondientes bases de manera de por sí conocida, y las bases, también según métodos de por sí conocidos, pueden ser transformadas en sales por adición de ácido convenientemente formadas con ácidos terapéuticamente utilizables.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula general I que se pueden preparar de acuerdo con el invento inhiben "in vitro", en grado considerable, el desarrollo de Mycobacterium tuberculosis, cepa H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>, así como cepas resistentes a la hidrazida de ácido isonicotínico, al ácido para-aminosalicílico y a la estreptomocina. La magnitud de la inhibición es especialmente llamativa con algunos derivados de anilida, que mostraron valores de inhibición por debajo de 1 mcg/ml.

15 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados en la terapia por vía oral y/o parenteral, en la forma de tabletas, grageas, inyecciones, infusiones o supositorios. La dosis diaria asciende en el caso de pacientes adultos a aproximadamente 7 a 50 mg/kg.

20 La preparación de los nuevos compuestos es explicada con más detalle con ayuda de los siguientes ejemplos. Los valores cromatográficos indicados en los ejemplos fueron determinados sobre gel de sílice de acuerdo con Stahl, con el sistema n-hexano-ácido acético glacial-cloroformo 1:1:8; el revelado tuvo lugar de acuerdo con el método usual de Cl<sub>2</sub> + toluidina.

2.1.1971

386847



La estructura de los compuestos preparados fue controlada por espectroscopia de IR y de RMN.

Ejemplo 1

5 a) anilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético.

10 a<sub>1</sub>) 8,8 g (20 milimoles) de éster pentaclo-rofenílico de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 120 ml de dioxano anhidro, la solución fue mezclada con 3,72 ml (40 milimoles) de anilina y con 2,8 ml (20 milimoles) de trietilamina anhidra, y la mezcla de reacción fué dejada reposar a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, se repartió el residuo seco entre 100 ml de acetato de etilo y 20 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, se extrajo la fase orgánica separada por agitación tres veces cada vez con 20 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y dos veces cada vez con 20 ml de agua, se secó, y luego se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado en acetato de etilo; se obtuvieron 4,1 g (77% de la teoría) de anilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético; p. de f. 126-129°C; R<sub>f</sub> = P,65.

Análisis:

25 Calculado: C 58,6 %, H 6,8 % ;  
Encontrado: C 58,6 %, H 6,7 % .

30 a<sub>2</sub>) 2,10 g (0,011 milimoles) de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 20 ml de dioxano absoluto y fueron mezclados con 0,93 ml. (0,01 milimoles) de anilina. La mezcla fue enfriada a +10°C

2.1.1971

386847



5 y fue mezclada bajo agitación con 2,26 g (0,011 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción fué agitada a + 10°C durante una hora, y luego a la temperatura ambiente durante 2 horas. La dicitclohexilurea separada fue filtrada, el producto filtrado fue evaporado bajo presión reducida a 50°C en el baño María, y el residuo fue cristalizado en acetato de etilo. De este modo, se obtuvieron 1,91 g (72% de la teoría) de anilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminoxiacético; las constantes físicas eran idénticas a las del producto obtenido según el ejemplo a<sub>1</sub>).

10 a<sub>3</sub>) 1,91 g (0,01 milimoles) de ácido N-ter-butiloxicarbonilaminoxiacético fueron disueltos en 15 ml de dimetilformamida absoluta y la solución fué enfriada a -10°C. Luego se añadieron bajo agitación y enfriamiento adicional 1,40 ml (0,01 milimoles) de trietilamina absoluta y 1,30 ml (0,01 milimoles) de éster isobutílico de ácido clorofórmico y la mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos a -10°C. Luego, la mezcla fue mezclada con 0,93 ml (0,01 milimoles) de anilina, fue dejada calentarse hasta la temperatura ambiente y fue agitada durante 30 minutos. Después de la mezcla de reacción fue mezclada con 40 ml de agua y fué extraída tre veces cada vez con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica separada fue secada sobre sulfato de sodio, y luego fué evaporada a 50°C bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado en acetato de etilo; de este modo se obtuvieron 1,17 g (44% de la teoría) de anilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminoxiacético; las constantes físicas del producto eran idénticas a las del compuesto obtenido según el ejemplo 1 a<sub>1</sub>).

30 b) Anilida de ácido N-benciloxicarbonil-ami-

386847

8 ENE 19



nooxiacético.

2,37 g (5 milimoles) de éster pentacloro-  
fenílico de ácido N-benciloxycarbonil-aminooxiacético fue  
ron disueltos en 30 ml de dioxano, fueron mezclados con  
5 0,93 ml (10 milimoles) de anilina y 0,70 ml (5 milimoles)  
de trietilamina, y la mezcla fue dejada reposar durante  
la noche a la temperatura ambiente. Luego, el disolvente  
fue separado por destilación por destilación reducida, el  
residuo fue disuelto en 25 ml de acetato de etilo y la so-  
lución fué extraída por agitación tres veces cada vez con  
10 ml de ácido clorhídrico 1 N y tres veces cada vez con  
10 ml de agua. La fase orgánica fue evaporada bajo presión  
reducida después del secado. El residuo fue recristaliza-  
do en la mezcla de acetato de etilo y n-hexano; de este  
15 modo se obtuvieron 1,4 g (93,5% de la teoría) de anilida  
de ácido N-benciloxycarbonil-aminooxiacético;  $R_p = 0,69$ .

Análisis:

Calculado: C 64,0 %, H 5,4 %, N 9,3 %;

Encontrado: C 64,1 %, H 5,5 %, N 9,3 %.

20

c) Bromhidrato de anilida de ácido aminooxi-  
acético.

1,1 g (3,7 milimoles) de anilida de ácido  
N-benciloxycarbonil-aminooxiacético fueron disueltos, ba-  
jo agitación y con exclusión de la humedad del aire, en  
25 5 ml de solución de 4 moles/litro de bromuro de hidrógeno  
en ácido acético glacial. Después de 30 minutos, la mez-  
cla fué mezclada con 50 ml de éter anhidro, el producto  
separado fue filtrado y fue cristalizado en etanol/éter.  
30 De este modo se obtuvieron 0,75 g (83% de la teoría) de

386847



bromhidrato de anilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 143-144°C.

Análisis:

Calculado: C 38,8 %, H 4,5 %, N 11,3 %, Br 32,4 %;

5 Encontrado: C 38,7 %, H 4,6 %, N 11,3 %, Br 32,5 %.

d) Clorhidrato de anilida de ácido aminooxiacético.

10 2,13 g (8 milimoles) de anilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-acético fueron disueltos en una solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo anhidro, y la solución fue agitada durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con éter absoluto, se  
15 filtró el producto separado y se cristalizó en etanol/éter. Se obtuvieron 1,36 g (84% de la teoría) de clorhidrato de anilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 166-167°C.

Análisis:

Calculado: C 47,4 %, H 5,5 %, Cl 17,5 %;

20 Encontrado: C 47,5 %, H 5,5 %, Cl 17,6 %.

Ejemplo 2:

a) 2-metoxianilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético.

25 2,1 g (11 milimoles) de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 20 ml de dioxano y la solución fue mezclada primero con 1,12 ml (10 milimoles) de orto-anisidina y luego, bajo enfriamiento con 2,26 g (11 milimoles) de dicitcloexil-carbodiimida. La  
30 mezcla de reacción fue dejada en reposo durante la noche,

8 ENZ 197



5 luego se filtró la dicitclohexilurea separada y el produc-  
to filtrado fue evaporado hasta sequedad bajo presión re-  
ducida. El residuo fue cristalizado en la mezcla de clo-  
roformo y n-hexano. Se obtuvieron 2,2 g (74% de la teo-  
ría) de 2-metoxianilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-  
aminooxiacético; p. de f. 80-82°C;  $R_f = 0,8$ .

Análisis:

Calculado C 56,7% H 6,8 %;

Encontrado: C 56,7% H 6,7 %.

10

b) Clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido  
aminooxiacético.

15 2,2 g de 2-metoxianilida de ácido N-ter-bu-  
tiloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar  
de la manera descrita en el Ejemplo 1 d) con una solución  
de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de e-  
tilo. De este modo se obtuvieron 1,40 g (82% de la teo-  
ría) de clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido aminooxia-  
cético; el producto cristalizado en etanol/éter funde a  
20 164-166°C.

Análisis:

Calculado: C 46,4 %, H 5,6 %, Cl 15,3 %;

Encontrado: C 46,5 %, H 5,7 %, Cl 15,2 %.

25

Ejemplo 3:

a) 4-metoxianilida de ácido N-ter-butiloxi-  
carbonil-aminooxiacético.

30 2,1 g de ácido N-ter-butiloxicarbonil-ami-  
nooxiacético fueron hechos reaccionar con 1,23 g de para-  
anisidina del modo descrito en el Ejemplo 2 a). Se obtu-



vieron 1,74 g (60% de la teoría) de 4-metoxianilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 107-108°C. (en acetato de etilo);  $R_f = 0,7$ .

Análisis:

5           Calculado    C 56,7 %, H 6,8 %;  
              Encontrado: C 56,8 %, H 6,8 %.

b) Clorhidrato de 4-metoxianilida de ácido aminooxiacético.

10           0,52 g de 4-metoxianilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el ejemplo 1 d) en solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Se obtuvieron 0,33 g (84% de la teoría) de clorhidrato de 4-metoxianilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 181-182°C.

Análisis:

15           Calculado:   C 46,4 %, H 5,6 %, Cl 15,3 %;  
              Encontrado: C 46,5 %, H 5,6 %, Cl 15,4 %.

Ejemplo 4:

20           a) 3-bromoanilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético.

25           2,1 g de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 2a) con 1,08 ml de 3-bromoanilida. Se obtuvieron 1,9 g (57% de la teoría) de 3-bromoanilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 122-124°C (en acetato de etilo);  $R_f = 0,65$ .

Análisis:

30           Calculado    C 45,4 %, H 5,0 %, Br 23,1 %;  
              Encontrado: C 45,4 %, H 5,1 %, Br 23,2 %.



8 L.V.C.

b) Clorhidrato de 3-bromoanilida de ácido aminooxiacético.

5 0,85 g de 3-bromoanilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo anhidro. Se obtuvieron 3,57 g (83% de la teoría) de clorhidrato de 3-bromoanilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 151-156°C.

Análisis:

10 Calculado: C 34,1 %, H 3,6 %, Br 28,4 %, Cl 12,6 %;

Encontrado: C 34,1 %, H 3,8 %, Br 28,4 %, Cl 12,5 %.

Ejemplo 5.

a) 4-etoxianilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético.

15 4,39 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar del modo descrito en el Ejemplo 1 a<sub>1</sub>) con 2,6 ml de para-fenetidina. Se obtuvieron 2,1 g (68% de la teoría) de 4-etoxianilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético; p. de f. 119-122°C (en acetato de etilo;

20

$R_f = 0,6$ .

Análisis:

Calculado: C 58,0 %, H 7,2 %;

Encontrado: C 58,1 %, H 7,2 %.

25

b) 4-etoxianilida de ácido N-benciloxycarbonil-aminooxiacético.

30

2,0 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxycarbonil aminooxiacético fueron hechos reaccionar, de la manera descrita en el Ejemplo 1 a<sub>1</sub>), con 1,18 ml de para-fenetidina. Se obtuvieron 1,1 g (77% de la teoría)



de 4-etoxianilida de ácido N-benciloxicarbinil-aminooxiacético; p. de f. 105-106°C (en acetato de etilo);

$R_f = 0,7$ .

Análisis:

5           Calculado: C 62,7 %, H 5,9 %, N 8,1 %;  
            Encontrado: C 62,6 %, H 5,9 %, N 8,2 %.

c) Clorhidrato de 4-etoxianilida de ácido aminooxiacético.

10           1,1 g de 4-etoxianilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético fueron tratados de acuerdo con el Ejemplo 1d) con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron 0,7 g (81% de la teoría) de clorhidrato de 4-etoxianilida de ácido aminooxiacético;

15           p. de f. 170-173°C.

Análisis:

            Calculado: C 48,7 %, H 6,1 %, Cl 14,4 %;  
            Encontrado: C 48,7 %, H 6,1 %, Cl 14,4 %.

20           d) Bromhidrato de 4-etoxianilida de ácido aminooxiacético.

            1,0 g de 4-etoxianilida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron tratados de acuerdo con el modo descrito en el Ejemplo 1 c) con bromuro de hidrógeno disuelto en ácido acético glacial. Se obtuvieron 0,75 g (89% de la teoría) de bromhidrato de 4-etoxianilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 162-166°C (en etanol/éter).

25

Análisis:

            Calculado: C 41,2 %, H 5,2 %, Br 27,5 %;  
30           Encontrado: C 41,1 %, H 5,3 %, Br 27,5 %.

386847



Ejemplo 6:

a) 4-etilanilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético.

5 4,39 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el ejemplo 1 a<sub>1</sub>) con 2,5 ml de para-etilanilina. Se obtuvieron 2,15 g (73% de la teoría) de 4-etilanilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 100-101°C (en acetato de etilo); R<sub>f</sub> = 0,8.

10 Análisis:

Calculado: C 61,2 %, H 7,5 %;

Encontrado: C 61,2 %, H 7,7 %.

15 b) Clorhidrato de 4-etilanilida de ácido aminooxiacético.

1,45 g de 4-etilanilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético fueron tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron 0,93 g (82% de la teoría) de clorhidrato de 4-etilanilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 167-171°C (en etanol/éter).

20 Análisis:

Calculado: C 52,1 %, H 6,6 %, Cl 15,4 %;

Encontrado: C 52,3 %, H 6,6 %, Cl 15,4 %.

25 Ejemplo 7:

a) 4-cloroanilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético.

30 8,8 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el ejemplo 1 a<sub>1</sub>) con 5,12 g de para-

386847



cloroanilina. Se obtuvieron 4,7 g (79% de la teoría) de 4-cloroanilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 157-159°C (en acetato de etilo);  $R_f = 0,65$ ).

5

Análisis:

Calculado: C 52,0 %, H 5,7 %, Cl 11,8 %;

Encontrado: C 52,1 %, H 5,6 %, Cl 11,9 %.

10

b) 4-cloroanilida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético.

2,37 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 a<sub>1</sub>) con 1,28 g de para-cloroanilina. Se obtuvieron 1,15 g (69% de la teoría) de 4-cloroanilida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 105°C (en acetato de etilo/hexano).  $R_f = 0,68$ .

15

Análisis:

Calculado: C 57,3 %, H 4,5 %, N 8,45 %, Cl 10,6 %;

Encontrado: C 57,3 %, H 4,6 %, N 8,4 %, Cl 10,5 %.

20

c) Clorhidrato de 4-cloroanilida de ácido aminooxiacético.

3,55 g de 4-cloroanilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético fueron tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron 2,13 g (79% de la teoría) de clorhidrato de 4-cloroanilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 168-172°C ( etanol/éter).

25

Análisis:

Calculado: C 40,5 %, H 4,2 %, Cl 29,9 %;

Encontrado: C 40,5 %, H 4,2 %, Cl 29,9%.

30

8 ENE 1971



d) Bromhidrato de 4-cloroanilida de ácido aminooxiacético.

5 0,5 g de 4-cloroanilida de ácido N-benciloxycarbonil-aminooxiacético fueron tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 c) con bromuro de hidrógeno disuelto en ácido acético glacial. Se obtuvieron 0,35 g (83% de la teoría) de bromhidrato de 4-cloroanilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 160-163°C (en etanol/éter).

Análisis:

10 Calculado: C 32,4%, H 3,6%, N 10,0%, Br 28,4%, Cl 12,6%  
Encontrado: C 34,0%, H 3,7%, N 10,0%, Br 28,4%, Cl 12,7%.

Ejemplo 8:

15 a) 2,6-dimetilanilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético.

4,39 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 a<sub>1</sub>) con 2,44 g de ortoxilidina. Se obtuvieron 1,15 g (69% de la teoría) de 2,6-dimetilanilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético; p. de f. 133-135°C (en acetato de etilo);

20

$R_f = 0,58$ .

Análisis:

25 Calculado: C 61,2 %, H 7,5 %;  
Encontrado: C 61,1 %, H 7,5 %.

b) Clorhidrato de 2,6-dimetilanilida de ácido aminooxiacético.

30 1,65 g de 2,6-dimetilanilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron tratados de acuer-

386847



do con el Ejemplo 1 d) con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron 1,4 g (81% de la teoría) de clorhidrato de 2,6-dimetilanilida de ácido amino-oxiacético; p. de f. 163-164°C.

5

Análisis:

Calculado: C 52,1 %, H 6,6 %, Cl 15,4 %;

Encontrado: C 52,3 %, H 6,7 %, Cl 15,3 %.

Ejemplo 9:

10

a) 4-clorobencilamida de ácido N-benciloxi-carbonil-aminooxiacético.

15

2,06 g (4,3 milimoles) de éster pentacloro-fenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 25 ml de dioxano anhidro y fueron mezclados con 0,75 ml (5,5 milimoles) de para-clorobencilamina.

20

La mezcla de reacción fue dejada reposar durante una hora a la temperatura ambiente, y luego fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en

25

25 ml de acetato de etilo y la solución fue extraída por agitación tres veces cada vez con 6 ml de ácido clorhídrico 1 N y dos veces cada vez con 6 ml de agua. La fase orgánica separada fue evaporada bajo presión reducida, y el residuo fue cristalizado en la mezcla de etanol absoluto y n-hexano. De este modo se obtuvieron 1,42 g (81,7% de la teoría) de 4-clorobencilamida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 112°C;  $R_f = 0,59$ .

Análisis:

Calculado: C 58,5 %, H 4,9 %, N 8,1 %, Cl 10,15 %;

Encontrado: C 58,5 %, H 5,1 %, N 8,1 %, Cl 10,2 %.

30

386847

8 ENE 19



b) Bromhidrato de 4-clorobencilamida de ácido aminooxiacético.

1,0 g de 4-clorobencilamida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron tratados de acuerdo con el Ejemplo 1c) con bromuro de hidrógeno disuelto en ácido glacial. Se obtuvieron 0,8 g (94% de la teoría) de bromhidrato de 4-clorobencilamida de ácido aminooxiacético; p. de f. 147-148°C.

Análisis:

Calculado: C 36,3%, H 4,1%, N 9,5%, Cl 12,0%, Br 27,1%;

Encontrado: C 36,3%, H 4,2%, N 9,4%, Cl 12,1%, Br 27,1%.

Ejemplo 10:

a) Bencilamida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético.

1,75 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 a<sub>1</sub>) con 0,47 ml de bencilamina. Se obtuvieron 1,0 g (88% de la teoría) de bencilamida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 87-88°C (en acetato de etilo);  $R_f = 0,63$ .

Análisis:

Calculado: C 65,0 %, H 5,8 %, N 8,9 %;

Encontrado: C 65,0 %, H 5,8 %, N 8,9 %.

b) Bromhidrato de bencilamida de ácido aminooxiacético.

0,6 g de bencilamida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron disueltos bajo agitación en 3 ml de solución 3,5 M de bromuro de hidrógeno en ácido

**386847**



BENE

acético glacial, y luego después de 30 minutos se precipitó el bromhidrato mediante la adición de 30 ml de éter anhidro. Después de recrystalizar en etanol anhidro/éter se obtuvieron 0,46 g (83% de la teoría) de bromhidrato de bencilamida de ácido aminooxiacético; p. de f. 135-136°C.

5

Análisis:

Calculado: C 41,5 %, H 5,0 %, N 10,8 %, Cl 30,6 %;

Encontrado: C 41,6 %, H 5,1 %, N 10,7%, Cl 30,7 %.

10

Ejemplo 11:

a) Ciclopentilamida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético.

15

4,39 g (10 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 50 ml de dioxano, fueron mezclados con 1,7 g (20 milimoles) de ciclopentilamina y la mezcla de reacción fue dejada reposar durante la noche. El disolvente fue separado por destilación bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en 40 ml de acetato de etilo y la solución fue extraída por agitación tres veces cada vez con 10 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y luego con 10 ml de agua. Después del secado, la fase orgánica fue evaporada bajo presión reducida y el residuo fue recrystalizado en acetato de etilo. Se obtuvieron 1,75 g (68% de la teoría) de ciclopentilamida de ácido N-ter-butiloxycarbonilaminooxiacético; p. de f. 163-168°C;  $R_f = 0,45$ .

20

25

Análisis:

Calculado: C 55,75 %, H 8,6 %;

Encontrado: C 55,8 %, H 8,7 %.

30

**386847**

2.1.71

- 21 -

8 ENE 1971



b) Clorhidrato de ciclopentilamida de ácido aminooxiacético.

0,75 g de ciclopentilamida de ácido N-terbutiloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron 0,43 g (77% de la teoría) de clorhidrato de ciclopentilamida de ácido aminooxiacético en la forma de cristales blancos fuertemente higroscópicos.

Ejemplo 12.

a) N,N'-di-(N'' - benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-etiléndiamina.

14,2 g (30 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 175 ml de dioxano y la solución fue mezclada bajo agitación y enfriamiento con 1,15 ml (15 milimoles) de etiléndiamina y con 4,15 ml (30 milimoles) de trietilamina absoluta. La mezcla de reacción fue disuelta adicionalmente durante 1 hora a la temperatura ambiente, luego fue filtrada y fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 120 ml de acetato de etilo, fue extraído por agitación tres veces cada vez con 40 ml de ácido clorhídrico 1 N y luego dos veces cada vez con 20 ml de agua. A continuación la fase orgánica fue extraída tres veces cada vez con 40 ml de lejía de sosa 2 N, y la fase acuosa reunida fue ajustada a pH 7. El aceite separado fue disuelto en 3 veces 40 ml de acetato de etilo, la fase orgánica reunida fue secada y fue evaporada bajo presión reducida. En calidad de residuo se obtuvieron 9,5 g (65% de la teoría) de N,N'-di-(N''-benciloxi-



carbonil-aminooxiacetil)-etiléndiamina en la forma de un producto oleoso homogéneo según la cromatografía;  $R_f = 0,22$ .

Análisis:

Calculado: C 55,7 %, H 5,5 %;

5      Encontrado: C 55,7 %, H 5,6 %.

b) Dibromhidrato de N,N'-di-(aminooxiacetil)-etiléndiamina.

10      0,70 g de N,N'-di-(N'-benziloxycarbonil-aminooxiacetil)-etiléndiamina fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 c) con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial. Se obtuvieron 0,40 g (73% de la teoría) de dibromhidrato de N,N'-di-(aminooxiacetil)-etiléndiamina, p. de f. 176-177°C.

15      Análisis:

Calculado: C 19,6 %, H 4,2 %, N 15,2%, Br 43,5 %;

Encontrado: C 19,8 %, H 4,2 %, N 15,1%, Br 43,5 %.

Ejemplo 13:

20      a) N,N'-di-(N'-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacetil)-bencidina.

25      8,8 g (20 milimoles de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 50 ml de dimetilformamida absoluta, la solución fue mezclada con 2,57 g (10 milimoles) de diclorhidrato de bencidina y 2,8 ml (20 milimoles) de trietilamina absoluta, y la mezcla de reacción fue dejada reposar durante la noche. La sal separada fue eliminada por filtración, el producto filtrado fue evaporado bajo presión  
30      reducida y el residuo fue cristalizado en acetato de etilo.

2.1.1971

8 Ene. 1971



Se obtuvieron 6,6 g (62% de la teoría) de N,N'-di-(N'-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacetil)-bencidina; p. de f. 159-161°C;  $R_f = 0,28$ .

Análisis:

5

Calculado: C 58,9 %, H 6,5 %;

Encontrado: C 58,9 %, H 6,6 %.

b) Diclorhidrato de N,N'-di-(aminooxiacetil)-bencidina.

10

3,0 g de N,N'-di-(N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacetil)-bencidina fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo anhidro. Se obtuvieron 2,2 g (96% de la teoría) de diclorhidrato de N,N'-di-(aminooxiacetil)-bencidina; el producto cristalizado en metanol/éter funde a 260-263°C.

15

Análisis:

Calculado: C 47,6 %, H 5,0 %, Cl 17,6 %;

Encontrado: C 47,5 %, H 5,1 %, Cl 17,6 %.

20

Ejemplo 14.

a) 3-piridilamida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacetilico.

25

2,1 g (11 milimoles) de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético fueron disueltos en 20 ml de dioxano, la solución fue mezclada bajo enfriamiento con 0,94 g (10 milimoles) de 3-aminopiridina y con 2,26 g (11 milimoles) de dicitclohexil-carbodiimida, y la mezcla de reacción fue dejada reposar durante la noche. La dicitclohexilurea separada (2,29 g, 94% de la teoría) fue eliminada luego por filtración, y el producto filtrado fue evaporado.

30



8 ENE 1971

5 hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 30 ml de acetato de etilo, la solución fue extraída por agitación dos veces cada vez con 10 ml de solución 1 M de bicarbonato de sodio y luego con 10 ml de agua. La fase orgánica fue secada y fue evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. Después de recrystalizar el residuo en acetato de etilo, se obtuvieron 1,5 g (63% de la teoría) de 3-piridilamida de ácido N-ter-butiloxi-carbonil-aminooxiacético; p. de f. 117-123°C.  $R_f = 0,63$ .

10

Análisis:

Calculado: C 54,0 %, H 6,4 %;

Encontrado: C 54,0 %, H 6,6 %.

15

b) Diclorhidrato de 3-piridilamida de ácido aminooxiacético.

0,36 g de 3-piridilamida de ácido N-ter-butiloxi-carbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con ácido clorhídrico disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron 0,3 g (93% de la teoría) de diclorhidrato de 3-piridilamida de ácido aminooxiacético; el producto cristalino en etanol/éter funde a 184-186°C.

20

Análisis:

Calculado: C 35,0 %, H 4,7 %, Cl 29,5 %;

25

Encontrado: C 35,1 %, H 4,8 %, Cl 29,4 %;

Ejemplo 15.

a). Anilida de ácido N-(N'-ter-butiloxi-carbonil-aminooxiacetil)-aminooxiacético.

30

1,4 g (7 milimoles) de clorhidrato de ani-

2.1.71

- 25 -

386847

8 ENE 1971



5 lida de ácido aminooxiacético fueron disueltos en 25 ml  
de dimetilformamida, la solución fue mezclada bajo enfria-  
miento y agitación con 97 ml (7 milimoles) de trietilamina,  
y la sal de trietilamina separada fue eliminada por filtra-  
ción después de agitar durante 15 minutos. El producto  
filtrado fue mezclado con 3,08 g (7 milimoles) de éster  
pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-amino-  
oxiacético, y la mezcla de reacción fue dejada reposar du-  
rante la noche. A continuación, el disolvente fué separa-  
do por destilación bajo presión reducida y el residuo fue  
10 cristalizado en acetato de etilo. Se obtuvieron 1,45 g  
(65% de la teoría) de anilida de ácido N-(N'-ter-butiloxi-  
carbonil-aminoxiacetil)-aminooxiacético; p. de f. 113-  
117°C;  $R_f = 0,52$ .

15

Análisis:

Calculado: C 53,1 %, H 6,2 %;

Encontrado: C 53,2 %, H 6,3 %.

20

b) Clorhidrato de anilida de ácido N-(ami-  
noxiacetil)-aminooxiacético.

25

0,33 g de anilida de ácido N-(N'-ter-buti-  
loxicarbonil-aminoacetil)-aminooxiacético fueron hechos  
reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con cloruro de  
hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron  
0,24 g (87% de la teoría) de clorhidrato de anilida de  
ácido N-(aminooxiacetil)-aminooxiacético; el producto cris-  
talizado en etanol/éter funde a 108-116°C.

30

Análisis:

Calculado: C 43,7 %, H 5,1 %, Cl 12,8 %;

Encontrado: C 43,7 %, H 5,2 %, Cl 12,9 %.

8 ENZ 371



Ejemplo 16.

a) Anilida de ácido N-(N'-benciloxicarbonil-glicil)-aminoxiacético.

5 1,4 g (7 milimoles) de clorhidrato de anilida de ácido aminoxiacético fueron disueltos en 25 ml de dimetilformamida absoluta y la solución fue mezclada bajo agitación con 0,97 ml de trietilamina absoluta y 3,2 g (7 milimoles) de éster pentaclorofenílico de N-benciloxicarbonil-glicina. La mezcla de reacción fue dejada  
10 reposar durante la noche, y luego la sal de trietilamina fue eliminada por filtración y el producto filtrado fue evaporado hasta sequedad bajo presión reducida. Después de cristalizar el residuo en acetado de etilo, se obtuvieron 2,1 g (84% de la teoría) de anilida de ácido N-(N'-  
15 benciloxicarbonil-glicil)-aminoxiacético; p. de f. 115-117°C;  $R_f = 0,41$ .

Análisis:

Calculado: C 60,6 %, H 5,4 %, N 11,7 %;

Encontrado: C 60,4 %, H 5,6 %, N 11,4 %.

20

b) Bromhidrato de anilida de ácido N-glicil-aminoxiacético.

25 1,85 g de anilida de ácido N-(N'-benciloxicarbonil-glicil)- aminoxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el ejemplo 1c) con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial. Se obtuvieron 1,19 g (75% de la teoría) de bromhidrato de anilida de ácido N-glicil-aminoxiacético; p. de f. 125-128°C.

Análisis:

30

Calculado: C 39,5 %, H 4,6 %, Br 26,2 %;

Encontrado: C 39,5 %, H 4,8 %, Br 26,3 %.

2.1.71

- 27 -

**386847**

8 ENE 1971



Ejemplo 17.

Anilida de ácido N-acetil-aminooxiacético.

1,40 g (7 milimoles) de clorhidrato de anilida de ácido aminooxiacético fueron disueltos en 20 ml de piridina y fueron mezclados bajo enfriamiento con 0,97 ml de trietilamina. La sal de trietilamina separada fue eliminada por filtración, el producto filtrado fue mezclado bajo enfriamiento y agitación con 0,57 ml (8 milimoles) de cloruro de acetilo, la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a 0°C y luego fue vertida sobre 60 g de hielo. La mezcla fue acidificada con ácido clorhídrico y fue extraída cuatro veces cada vez con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida fue evaporada, después del secado, bajo presión reducida, y el residuo fue cristalizado en acetato de etilo. De esta manera se obtuvieron 1,05 g (72% de la teoría) de anilida de ácido N-acetil-aminooxiacético; p. de f. 142-144°C;  $R_f = 0,2$ .

Análisis:

Calculado: C 57,7 %, H 5,8 %;

Encontrado: C 57,7 %, H 5,9 %.

Ejemplo 18.

a) Anilida de ácido N-ter-butiloxycarbonil-alfa-aminooxi-beta-fenil-propiónico.

a<sub>1</sub>) 3,28 g (6,2 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxycarbonil-alfa-aminooxi-beta-fenil-propiónico fueron disueltos en 20 ml de dimetilformamida absoluta, la solución fué mezclada con 1,15 ml (12,4 milimoles) de anilina y 0,86 ml (6,2 milimoles) de trietilamina absoluta, y la mezcla de reacción fue de-

8 ENE 19



jada reposar durante la noche. Luego, el disolvente fue se-  
parado por destilación bajo presión reducida, el residuo  
fue disuelto en 50 ml de acetato de etilo, la solución  
fue extraída por agitación tres veces cada vez con 10 ml  
5 de ácido clorhídrico 1 N y luego con agua, y después del  
secado fue evaporada bajo presión reducida. El residuo  
fue recristalizado en acetato de etilo; se obtuvieron 1,65  
g (74% de la teoría) de anilida de ácido N-ter-butyl-oxi-  
carbonil-alfa-aminox-beta-fenil-propiónico; p. de f.  
10 140-141°C;

$$\frac{164}{25} D = + 162^{\circ} (c = 1, \text{ en etanol}); R_f = 0,8.$$

Análisis:

Calculado: C 67,5 %, H 6,8 %, N 7,9 %;

15 Encontrado: C 67,3 %, H 6,6 %, N 8,0 %.

a<sub>2</sub>) 2,81 g (10 milimoles) de ácido N-ter-butyl-  
loxicarbonil-alfa-aminox-beta-fenil-propiónico y 0,93 ml  
(10 milimoles) de anilina fueron disueltos en 20 ml de di-  
20 xano y la solución fue mezclada bajo agitación y enfria-  
miento con 2,06 g (10 milimoles) de dicitclohexilcarbodi-  
mida. La mezcla de reacción fue dejada reposar durante  
la noche, y luego la dicitclohexilurea separada fue elimi-  
nada por filtración y el producto filtrado fue evaporado  
25 bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 25 ml  
de acetato de etilo, la solución fue extraída por agita-  
ción tres veces cada vez con 5 ml de ácido clorhídrico 1  
N, luego tres veces cada vez con 5 ml de solución 1 M de  
bicarbonato de sodio y finalmente con agua, fue secada y  
30 fue evaporada bajo presión reducida. Después de recrista-

6 ENE 1977



5 lizar el residuo en acetato de etilo, se obtuvieron 1,76 g de anilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-alfa-amino-oxi-beta-fenil-propiónico; las constantes físicas del producto son idénticas a las del compuesto obtenido según el ejemplo 18a<sub>1</sub>).

b) Clorhidrato de anilida de ácido alfa-aminooxi-beta-fenil-propiónico.

10 0,65 g de anilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-beta-fenil-propiónico fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 d con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron 0,43 g (83% de la teoría) de clorhidrato de anilida de ácido alfa-aminooxi-beta-fenil-propiónico; p. de f. 166-180°C;  $\frac{[\alpha]_D^{25}}{D} = + 28,7^\circ$  (c = 1, en etanol).

15

Análisis:

Calculado: C 61,6 %, H 5,8 %, Cl 12,1 %;

Encontrado: C 61,5 %, H 5,9 %, Cl 12,1 %.

20

Ejemplo 19:

Anilida de ácido N-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-propiónico.

25 2,05 g (10 milimoles) de ácido N-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxipropiónico y 0,93 ml (10 milimoles) de anilina fueron disueltos en 20 ml de dioxano absoluto, la solución fue mezclada bajo enfriamiento y agitación con 2,06 g de dicitclohexil-carbodiimida y fue dejada reposar durante 16 horas a la temperatura ambiente. La dicitclohexilurea separada fue eliminada por filtración y  
30 el disolvente fue separado por destilación bajo presión



5 reducida. El residuo fue disuelto en 25 ml de acetato de etilo y la solución fue extraída por agitación tres veces cada vez con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N, luego tres veces cada vez con 5 ml de solución 1 M de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. Después del secado se evaporó la solución hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristalizó en cloroformo/hexano. Se obtuvieron 1,7 g (61% de la teoría) de anilida de ácido N-ter-

10  $\alpha/ \frac{25}{D} = + 102,5^{\circ}$  (c = 1, en etanol).  $R_f = 0,71$ .

Análisis:

Calculado: C 60,0 %, H 7,2 %, N 10,0 %;

Encontrado: C 59,9 %, H 7,3 %, N 10,2 %.

15

b) Clorhidrato de anilida de ácido alfa-aminooxi-propiónico.

20 0,56 g de anilida de ácido N-ter-butiloxi-carbonil-alfa-aminooxi-propiónico fueron mezcladas de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtuvieron 0,37 g (86% de la teoría) de clorhidrato de anilida de ácido alfa-aminooxi-propiónico; el producto cristalizó en etanol/éter funde a 165-168°C.;

25  $\alpha/ \frac{25}{D} = + 133,5^{\circ}$  (c = 1, en etanol):

Análisis:

Calculado: C 49,9 %, H 6,0 %, Cl 16,4 %;

Encontrado: C 49,8 %, H 6,2 %, Cl 16,5 %.

Ejemplo 20:

30

Clorhidrato de orto-cloroanilida de ácido



8 ENE 1971

alfa-aminooxi-propiónico.

2,05 g (0,010 moles) de ácido alfa-ter-  
butiloxicarbonil-aminooxi-propiónico fueron disueltos a la  
temperatura ambiente en 30 ml. de acetato de etilo absolu-  
5to to, la solución fue mezclada con 1,28 g (0,010 moles) de  
para-cloro-anilina, luego fue enfriada a 0°C y mezclada  
con 2,6 g (0,010 moles) de N,N'-diciclohexil-carbodiimida.  
Luego se dejó reposar la mezcla de reacción sin enfriamien-  
to adicional a la temperatura ambiente durante 16 horas.  
10 La N,N'-diciclohexilurea separada (2,14 g 96% de la teo-  
ría) fue eliminada por filtración, el producto filtrado  
fue evaporado bajo presión reducida a 50°C. Se obtuvieron  
2,90 g (92% de la teoría) de un residuo oleoso, éste fue  
agitado bajo exclusión de la humedad del aire con 15 ml  
15 de una solución de cloruro de hidrógeno preparada con aceta-  
to de etilo absoluto, en una concentración de 4,0 moles/  
litro, a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La  
mezcla fue mezclada luego con 45 ml de éter anhidro, los  
cristales precipitados fueron separados por filtración,  
20 fueron lavados con éter, fueron secados y luego fueron di-  
sueltos en etanol hirviendo, la solución fue enfriada a  
30°C y fue mezclada con un volumen igual de éter. Después de  
secar el producto cristalino precipitado de este modo, se  
25 obtuvieron 2,03 g (81% de la teoría) de clorhidrato de pa-  
ra-cloro-anilida de ácido alfa-aminooxi-propiónico; p. de  
f. 177-180°C;  $[\alpha]_D^{28} = +115,0^\circ$  (c = 1, en etanol).

Análisis:

Calculado: C 43,0 %, H 4,8 %, Cl 28,2 %;

Encontrado: C 43,1 %, H 4,8 %, Cl 28,2 %.

30

2.1.71

8ENE 77



Ejemplo 21:

Bromhidrato de para-hidroxianilida de ácido aminooxiacético.

5 4,50 g (0,020 moles) de ácido N-benciloxicarbonyl-aminooxiacético fueron disueltos en 34 ml de éter absoluto, la solución fue enfriada a 0°C y, bajo agitación y con exclusión de la humedad del aire, fueron mezclados con 5,0 g (0,022 moles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla continuó siendo agitada a 0-5°C durante 30 minutos, obteniéndose una solución casi homogénea. La parte insoluble mínima presente fue eliminada por filtración, y la solución fue evaporada bajo presión reducida en un baño María de como máximo 10°C. El residuo fue triturado con 15ml de n-hexano, el hexano fue evaporado de la misma manera, y se repitió este proceso una vez más. Finalmente, se obtuvieron 4,85 g (100% de la teoría) de residuo oleoso, éste fue disuelto a la temperatura ambiente en 40 ml de cloroformo absoluto. La solución fué mezclada con 2,13 g (0,0195 moles) de para-aminofenol, luego con 30 ml de solución de bicarbonato de sodio de concentración de 1 mol/litro y la mezcla de reacción heterogénea fue agitada vigorosamente durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después, la fase orgánica fue separada, fue extraída por agitación tres veces cada vez con 7 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico, una vez con 10 ml de agua, luego tres veces cada vez con 7 ml de solución 1 M de bicarbonato de sodio y finalmente una vez con 10 ml de agua, fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y fué evaporada a 40°C bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en acetato de etilo caliente, fue mezclado con un volumen igual a

2.1.1971

386847



8 ENE 37

o de n-hexano, fue enfriada, y los cristales separados fueron filtrados y secados al aire libre. De este modo se obtuvieron 2,90 g (47% de la teoría) de para-hidroxianilida de ácido N-bencil-oxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 115-117°C.

5

El anterior producto fue mezclado con 15 ml. de solución de 4 moles/litro de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial y, bajo exclusión de la humedad del aire, fue agitada durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después, la solución fue mezclada con 150 ml. de éter absoluto, los cristales separados fueron filtrados, fueron lavados con éter, fueron secados en el desecador en vacío sobre pentóxido de fósforo y fueron recristalizados de la manera descrita en etanol/éter. Se obtuvieron 1,95 g (38,2% de la teoría) de bromhidrato de para-hidroxi-anilida de ácido aminooxiacético; p. de f. 175-177°C.

10

15

Análisis:

Calculado: C 36,5 %, H 4,2 %, Br 30,4 % ;

Encontrado: C 36,5 %, H 4,3 %, Br 30,3 % .

20

#### Ejemplo 22

a) isopropilamida de ácido alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-beta-fenil-propiónico.

3,08 g (0,011 moles) de ácido alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-beta-fenil-propiónico fueron disueltos a la temperatura ambiente en 40 ml. de dioxano absoluto y bajo agitación y enfriamiento con agua helada, fueron mezclados con 0,87 ml (0,010 moles) de isopropilamina y luego con 2,26 g (0,011 moles) de N,N'-d ciclohexil-carbodiimida. La mezcla fue dejada reposar a la temperatura

30

2.1.70

386847

8 ENE 3



ambiente durante 16 horas, luego se eliminó por filtración la N,N'-diciclohexilurea separada (2,34 g, 96% de la teoría) El producto filtrado fue evaporado a 50°C bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en 30 ml de acetato de etilo, la solución fue extraída por agitación tres veces cada vez con 7 ml de solución 1 M de bicarbonato de sodio, una vez con 10 ml de agua, después tres veces cada vez con 7 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y finalmente una vez con 10 ml de agua. La fase orgánica separada fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y fue evaporada en vacío. El residuo fue recristalizado en la mezcla de acetato de etilo y n-hexano 1:1. Los cristales obtenidos fueron secados en aire; de este modo se obtuvieron 2,22 g (69% de la teoría) de isopropilamida de ácido alfa-N-ter-butiloxycarbonil-aminooxi-beta-fenil-propiónico; p. de f. 100-101;  $n_D^{28} = + 62,5^\circ$  (c = 1,2. en etanol);  $R_f = 0,85$  (en el sistema acetato de etilo-piridina-ácido glacial-agua 30:2,5 :0,75:1,4; Absorbente: gel de sílice).

Análisis:

Calculado: C 63,4 %, H 8,1 %, N 8,7 % ;  
Encontrado: C 63,4 %, H 8,1 %, N,8,7 % .

b) Clorhidrato de isopropilamida de ácido alfa-aminooxi-beta-fenil-propiónico.

0,60 g (0,0019 moles) de isopropilamida de ácido alfa-N-ter-butiloxycarbonil-aminooxi-beta-fenil-propiónico fueron disueltos en una solución de cloruro de hidrógeno de cloruro, de 4,0 moles/litro de concentración, preparada con acetato de etilo, la solución fue agitada durante 20 minutos a la temperatura ambiente, con exclusión

2.1.1971

386847

8 ENE 19



de la humedad del aire, y luego fue mezclada con 15 ml. de éter dietílico absoluto. Los cristales separados fueron filtrados y fueron recristalizados en etanol/éter. Después del secado se obtuvieron 0,43 g (88% de la teoría) de clorurohidrato de isopropilamida de ácido alfa-aminoxi-beta-fenilpropiónico; p. de f. 147-148°C;  $n_D^{28} = +28,0^\circ$  (c = 1, en metanol).

Análisis:

Calculado: C 55,6 %, H 7,4 %, Cl 13,7 %;

Encontrado: C 55,5 %, H 7,6 %, Cl 13,6 % .

Ejemplo 23:

a) 4-nitro-anilida de ácido N-benciloxicarbonil-aminoxiacético.

4,50 g (0,020 moles) de ácido N-benciloxicarbonil-aminoxiacético fueron transformados del modo descrito en el Ejemplo 21 en el cloruro de ácido, y el cloruro obtenido fue disuelto en 20 ml de acetato de etilo. La solución fue enfriada a 0°C y luego fue mezclada con 2,07 g (0,015 moles) de para-nitroanilina y 5,0 ml de piridina. la mezcla fue agitada a 0°C durante 30 minutos y luego a 20°C durante 60 minutos, después fue mezclada con 20ml de agua y fue agitada durante 10 minutos más a la temperatura ambiente. La fase orgánica fue separada, fue extraída por agitación tres veces cada vez con 10 ml de solución 1 M de bicarbonato de sodio y luego una vez con 10 ml de agua, fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, y fue evaporada a 40°C bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado en una mezcla de etanol y éter de petróleo. Se obtuvieron 2,70 g ( 52,5% de la teoría) de 4-nitroanilida

2.1.71

386847



8 ENE. 1971

de ácido N-benciloxycarbonil-aminoxiacético;  $R_f = 0,47$

Análisis:

Calculado: C 55,7 %, H 4,4 %, N 11,2 %;

Encontrado: C 55,6 %, H 4,6 %, N 11,3 %.

5

b) Bromhidrato de 4-nitroanilida de ácido aminoociacético.

2,40 g (0,007 moles) de 4-nitroanilida de ácido N-benciloxycarbonil-aminoxiacético fueron tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 c ) con 12 ml de solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial (concentración 4 moles/litro ), y la mezcla de reacción fue tratada del modo allí descrito. Se obtuvieron 1,90 g (93% de la teoría) debromhidrato de 4-nitroanilida de ácido aminoxiacético; p. de f. 190°C;  $R_f = 0,37$ .

15

Análisis:

Calculado: C 32,9%, H 3,4 %, N 14,4 %, Br 27,4 %;

Encontrado: C 32,7%, H 3,5 %, N 14,3 %, Br 27,4 %,

20

Ejemplo 24:

a) 4-etoxicarbonil-anilida de ácido N-benciloxycarbonil-aminoxiacético.

25

4,50 g ( 0,020 moles) de ácido N-benciloxycarbonil-aminoxiacético fueron transformados de acuerdo con el ejemplo 21 en el cloruro de ácido, y el cloruro obtenido fue disuelto en 20 ml de acetato de etilo. Esta solución fue hecha reaccionar del modo descrito en el Ejemplo 22 con 2,48 g (0,015 moles) de 4-etoxicarbonil-anilina, y la mezcla de reacción fue tratada de la manera usual. Se obtuvieron 2,86 g (51,7% de la teoría) de 4-etoxicarbonil-

30

2.1.71

386847

8 ENE 1971



anilida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético; p. de f. 102-103;  $R_f = 0,65$ .

Análisis:

Calculado: C 61,3 %, H 5,4 %, N 7,5 % ;

5 Encontrado: C 61,3 %, H 5,4 %, N 7,6 % .

b) Bromhidrato de 4-etoxicarbonil-anilida de ácido aminooxiacético.

10 1,40 g (0,0038 moles) de 4-etoxianilida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 c) con 7,0 ml de solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial (concentración 4 moles/litro). Se obtuvieron 1,07 g (88,5% de la teoría) de bromhidrato de 4-etoxicarbonil-anilida de ácido  
15 aminooxiacético; p. de f. : 188°C.

Análisis:

Calculado: C 41,4 %, H 4,7 %, N 8,8%, Br 25,1 % ;

Encontrado: C 41,3 %, H 4,7 %, N 8,7%, Br 25,0 %.

20 Ejemplo 25

a) Para-etilanilida de ácido DL-alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-propiónico.

2,20 g (0,0107 moles) de ácido DL-alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-propiónico fueron hechos reaccionar con 2,21 g (0,0107 moles) de N,N'-díciclohexil-carbodiimida y 1,30 g (0,0107 moles) de para-etilanilidna de acuerdo con el Ejemplo 1 a<sub>2</sub>) y la mezcla de reacción fue tratada del modo descrito. Se obtuvieron 2,61 g (79% de la teoría) de para-etilanilida de ácido DL-alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-propiónico; p.de f. 128-130°C;  
25  
30

2.1.71

386847

8 ENE 1971



$R_f = 0,68$ .

Análisis:

Calculado: C 62,5 %, H 7,8 %, N 9,1 %;

Encontrado: C 62,4 %, H 7,9 %, N 9,0 %.

b) Clorhidrato de para-etilanilida de ácido DL-alfa-aminooxi-propiónico.

1,60 g (0,0052 moles) de para-etilanilida de ácido DL-alfa-N-ter-butiloxi-carbonil-aminooxi-propiónico fueron hechos reaccionar según el ejemplo 1 d) con 8,0 ml de solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (concentración 4 moles/litro) y la mezcla de reacción fue tratada del modo descrito. Se obtuvieron 1,00 g (78,5% de la teoría) de clorhidrato de para-etilanilida de ácido DL-alfa-aminooxi-propiónico; p. de f. 164-165°C.

Análisis:

Calculado: C 54,0 %, H 7,0 %, N 11,4 %, Cl 14,5 %;

Encontrado: C 54,1 %, H 6,9 %, N 11,3 %, Cl 14,6 %.

Ejemplo 26:

a) 2-metoxianilida de ácido alfa-N-ter-butiloxi-carbonil-aminooxi-propiónico.

2,27 g (0,11 moles) de ácido alfa-N-ter-butiloxi-carbonil-aminooxi-propiónico fueron hechos reaccionar con 2,26 g (0,011 moles) de N,N'-díciclohexil-cabodimidina y con 1,12 ml (0,010 moles) de ortoanisidina de acuerdo con el Ejemplo 1a<sub>2</sub>), y la mezcla de reacción fue tratada del modo descrito. Se obtuvieron 2,53 g (81,5% de la teoría) de 2-metoxianilida de ácido alfa-N-ter-butiloxi-carbonil-aminooxi-propiónico; p. de f. 84-85°C;  $[\alpha]_D^{28} = +89^\circ$  (c = 1, en etanol);  $R_f = 0,71$ .

Análisis:

Calculado: C 58,0 %, H 7,1 %, N 9,0 %;

Encontrado: C 57,9 %, H 7,2 %, N 8,9 %.

**386847**



b) Clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido alfa-aminooxi-propiónico.

0,62 g (0,002 moles) de 2-metoxianilida de ácido alfa-N-ter-butiloxycarbonil-aminooxi-propiónico fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1d) con 4,0 ml de solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (concentración 4 moles/litro). Se obtuvieron 0,42 g (86% de la teoría) de clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido alfa-aminooxi-propiónico; p. de f. 102-103°C;  $\alpha_D^{28} = + 75,7^\circ$  (c = 1, en etanol).

Análisis:

Calculado: C 48,7%, H 6,1 %, Cl 14,4 %;

Encontrado: C 48,6%, H 6,2 %, Cl 14,5 %.

15

Ejemplo 27:

a) 2-metoxianilida de ácido alfa-N-ter-butiloxycarbonil-aminooxi-beta-fenil-propiónico.

3,08 g (0,011 moles) de ácido alfa-N-ter-butiloxycarbonil-aminooxi-beta-fenil-propiónico fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 a<sub>2</sub>) con 1,12 ml (0,010 moles) de orto-anisidina y 2,26 g (0,011 moles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, y la mezcla de reacción fue tratada de la manera usual. Se obtuvieron 2,89 g (75% de la teoría) de 2-metoxianilida de ácido alfa-N-ter-butiloxycarbonil-aminooxi-beta-fenil-propiónico; p. de f. 122-124°C;  $\alpha_D^{25} = + 113^\circ$  (c = 1, en etanol);  $R_f = 0,78$ .

25

Análisis:

Calculado: C 65,4 %, H 6,8 %, N 7,1 %;

Encontrado: C 65,3 %, H 6,9 %, N 7,0 %.

30

b) clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido

8 ENE 1971



alfa-aminooxi-beta-fenil-propiónico.

2,71 g (0,007 moles) de 2-metoxianilida de ácido alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-beta-fenil-propiónico fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1d) con 15 ml de solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (concentración 4 moles/litro), y la mezcla de reacción fue tratada de la manera usual. Se obtuvieron 1,85 g (82,5% de la teoría) de clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido alfa-aminooxi-beta-fenil-propiónico; p. de f. 143-145°C.;  $[\alpha]_D^{28} = + 63,5^{\circ}$  (c = 1, en etanol).

Análisis:

Calculado: C 59,6 %, H 5,9 %, Cl 11,0 %;

Encontrado: C 59,7 %, H 5,0 %, Cl 11,1 %;

15

Ejemplo 28.

a) 2-metoxianilida de ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-fenilacético.

1,07 g (0,0039 moles) de ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-fenilacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 a<sub>2</sub>) con 0,31 ml (0,0038 moles) de orto-anisidina y 0,60 g (0,0039 moles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Después del tratamiento de la mezcla de reacción de la manera usual, se obtuvieron 1,14 g (81% de la teoría) de 2-metoxianilida de ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-fenilacético; p. de f. 128-130°C;  $R_f = 0,70$ .

Análisis:

Calculado: C 64,5 %, H 6,5 %, H 7,5 %;

Encontrado: C 64,4 %, H 6,4 %, H 7,4 %.

30

2.1.71

386847

8 ENE 1971



b) Clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido DL-aminooxi-fenil-acético.

0,80 g (0,0021 moles) de 2-metoxianilida de ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-fenilacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1d) con 4,0 ml de solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (concentración 4 moles/litro). Se obtuvieron 0,52 g (80% de la teoría) de clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido DL-aminooxi-fenilacético; p. de f. 170-172°C.

10

Análisis:

Calculado: C 58,4 %, H 5,5 %, Cl 11,5 %;

Encontrado: C 58,4 %, H 5,7 %, Cl 11,5 %.

Ejemplo 29:

15

a) 3-bromoanilida de ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-fenilacético.

1,96 g (0,0073 moles) de ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-fenilacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 a<sub>2</sub>) con 0,77 ml (0,007 moles) de meta-bromoanilina y 1,50 g (0,0073 moles) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Se obtuvieron 2,32 g (84,5% de la teoría) de 3-bromoanilida de ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-fenilacético; p. de f. 117-119°C; R<sub>F</sub> = 0,81.

20

Análisis:

25

Calculado: C 55,0 %, H 5,4 %, N 7,1 %, Br 17,5 %;

Encontrado: C 55,1 %, H 5,4 %, N 7,1 %, Br 17,4 %.

b) Clorhidrato de 3-bromoanilida de ácido DL-aminooxi-fenil-acético.

30

1,22 g (0,0031 moles) de 3-bromoanilida de

8 ENE 1972



ácido DL-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-fenilacético fueron hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con 10,0 ml de ácido clorhídrico en acetato de etilo (concentración 4 moles/litro), y la mezcla de reacción fue tratada de la manera usual. Se obtuvieron 0,73 g (66,5% de la teoría) de clorhidrato de 3-bromoanilida de ácido DL-aminooxi-fenilacético; p. de f. 162-163°C;

Análisis:

Calculado: C 47,1 %, H 4,0 %, N 7,8 %, Br 9,9 %;  
Encontrado: C 46,9 %, H 4,1 %, N 7,8 %, Br 10,0 %.

Ejemplo: 30:

Clorhidrato de anilida de ácido N-(alfa-aminooxi-propionil)-aminooxiacético.

2,27 g (0,005 moles) de éster pentaclorofenílico de ácido alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-propiónico fueron disueltos en 20 ml de dimetilformadida absoluta, la solución fue mezclada con 1,01 g (0,005 moles) de diclorhidrato de anilida de ácido aminooxiacético, y luego se mezcló con 0,70 ml (0,005 moles) de trietilamina absoluta, manteniéndose la temperatura de la mezcla de reacción a + 20°C. La mezcla de reacción fue dejada reposar luego a la temperatura ambiente durante 18 horas, el clorhidrato de trietilamina precipitado fue eliminado por filtración y el producto filtrado fue evaporado a + 50°C bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 30 ml de acetato de etilo y fue extraído por agitación primero tres veces cada vez con 7 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico, luego con 10 ml de agua, tres veces cada vez con 7 ml de solución 1 M de bicarbonato de sodio, y finalmente



con 10 ml de agua. La fase orgánica separada fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y fue evaporada en vacío. El residuo fue mezclado con 10,0 ml de solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla fué agitada a la temperatura ambiente durante 20 minutos bajo exclusión de la humedad del aire. La mezcla fue luego mezclada con 50,0 ml de éter absoluto, los cristales separados fueron filtrados y recristalizados en etanol/éter. De este modo se obtuvieron 1,15 g (79,5% de la teoría) de clorhidrato de anilida de ácido N-(alfa-aminooxi-propionil)-aminooxi-acético; p. de f. 148-151°C;  $[\alpha]_D^{32} = + 58,5^\circ$  (c = 1,5 en etanol).

Análisis:  
 Calculado: C 47,3 %, H 5,4 %, N 14,0 %, Cl 11,9 %;  
 Encontrado: C 47,2 %, H 5,6 %, N 14,1 %, Cl 12,1 %;

Ejemplo 31:

Anilida de ácido N-carbamoil-aminooxiacético.

1,40 g (0,0075 moles) de clorhidrato de anilida de ácido aminooxiacético fueron disueltos en 7,0 ml de agua, la solución fue mezclada con 7,5 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y luego se añadieron bajo agitación en porciones más pequeñas, 0,67 g (0,00825 moles) de cianato de potasio sólido. La mezcla continuó siendo agitada durante 30 minutos a la temperatura ambiente, y luego se filtraron los cristales separados, se lavaron con agua, se secaron y se recristalizaron en etanol. Se obtuvieron 1,26 g (81% de la teoría) de anilida de ácido N-carbamoil-aminooxiacético; p. de f. 134-135°C.

386847

8 ENE 19



Análisis:

Calculado: C 51,6 %, H 5,3 %, N 20,1 %;

Encontrado: C 51,6 %, H 5,4 %, N 20,1 %.

5

Ejemplo 32:

2-metoxi-anilida de ácido N-carbamoil-aminoxiacético.

2,15 g (0,010 moles) de clorhidrato de 2-metoxianilida de ácido aminoxiacético fueron disueltos en 10 ml de agua, la solución fue mezclada con 10 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico, y luego se añadieron a la temperatura ambiente, bajo agitación, en porciones más pequeñas, 0,89 g (0,011 moles) de cianato de potasio sólido. La mezcla de reacción fue tratada de la manera descrita en el Ejemplo 31; se obtuvieron 1,80 g (75% de la teoría) de 2-metoxianilida de ácido N-carbamoil-aminoxiacético; p. de f. 151-152°C.

15

Análisis:

Calculado: C 50,2 %, H 5,5 %, N 17,5 %;

20

Encontrado: C 50,3 %, H 5,6 %, N 17,4 %.

Ejemplo 33:

Bromhidrato de ter-butilamida de ácido aminoxiacético.

25

4,73 g (0,010 moles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarboxil-aminoxiacético fueron disueltos en 25 ml de dioxano absoluto, la solución fue mezclada con 1,25 ml (0,012 moles) de ter-butilamina y fue dejada reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente. Luego, el disolvente fue evaporado a 50°C bajo presión re-

30

**386847**



ducida y el residuo fue disuelto en 30 ml de acetato de etilo. La solución fue secada tres veces cada vez con 10 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico, luego fue extraída por agitación una vez con 10 ml de agua, fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y fue evaporada. El residuo fue agitado a la temperatura ambiente durante 30 minutos bajo exclusión de la humedad del aire con 5,0 ml de una solución de 3,5 moles/litro de bromuro de hidrógeno en ácido glacial, luego la mezcla fue mezclada con 50 ml de éter absoluto. Los cristales separados fueron filtrados y recristalizados en etanol/éter. Se obtuvieron 0,75 g (55% de la teoría) de bromhidrato de ter-butilamida de ácido aminooxiacético; p. de f. 143-144°C;  $R_f = 0,18$  (en el sistema de acetato de etilo-piridina-ácido acético glacial-agua 18:6:1, 8 :3,3).

Análisis:

Calculado: C 49,0 %, H 10,3%, Br 19,1 % ;

Encontrado: C 48,9 %, H 10,4%, Br 19,1 % .

Ejemplo 34:

Dibromhidrato de anilida de ácido alfa-amino-oxi-épsilon-aminocaproico.

3,16 g (0,0054 moles) de sal de dicitclohexilamonio de ácido alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-épsilon-N'-benciloxicarbonil-aminocaproico fueron suspendidos en 50 ml de éter y fueron extraídos cuatro veces cada vez con 20 ml de solución 0,2 N de ácido sulfúrico. La fase orgánica separada fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y fue evaporada bajo presión reducida. Se obtuvieron 2,20 g de residuo oleoso, éste fue disuelto en 15,0 ml de

8 ENE 19



dioxano absoluto, la solución fue enfriada a  $\pm 5^{\circ}\text{C}$  y fue mezclada con 0,51 ml (0,0054 moles) de anilina y 1,12 g (0,0054 moles de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. La mezcla fue dejada reposar durante 16 horas a la temperatura ambiente. La N,N'-diciclohexilurea precipitada (1,10 g, 91% de la teoría) fue eliminada por filtración, y el producto filtrado fue evaporado a  $50^{\circ}\text{C}$  bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en 20 ml de acetato de etilo y la solución fue lavada dos veces cada vez con 5 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico, una vez con 5 ml de agua, luego dos veces cada vez con 5 ml de solución 1 M de bicarbonato de sodio y finalmente de nuevo con 5 ml de agua, fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en cloroformo caliente, la solución fue mezclada con el mismo volumen de n-hexano y fue dejada enfriar. Los cristales separados fueron filtrados y fueron secados. Se obtuvieron 1,54 g (61% de la teoría) de anilida de ácido alfa-amino-

oxi-épsilon-aminocaproico, p. de f.  $64-65^{\circ}\text{C}$ ;  
 $n_D^{28} = + 66^{\circ}$  (c = 1, en etanol;  $R_F = 0,78$ ).

1,0 g (0,0021 moles) del producto anterior fueron agitados durante 30 minutos a la temperatura ambiente con 10,0 ml de solución de 3,5 moles/litro de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, la mezcla fue mezclada luego con 100 ml de éter absoluto, el producto bruto higroscópico separado fue filtrado y fue recristalizado en etanol/éter. De este modo se obtuvieron 0,62 g (74% de la teoría) de dibromhidrato de anilida de ácido alfa-aminooxi-épsilon-aminocaproico; p. de f.  $130^{\circ}\text{C}$  (con descomposición);  $n_D^{28} = + 31^{\circ}$  (c = 1, en etanol).

2.1.71

386847



Análisis:

Calculado: C 36,1 %, H 5,3 %, 40,1 %;

Encontrado: C 36,1 %, H 5,4 %, 40,2%.

5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, con fecha 29 de Diciembre de 1969, bajo el número RI-385, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

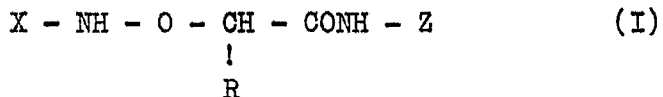
15

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

20

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos alfa-aminooxicarboxílicos de la fórmula general I

25



30

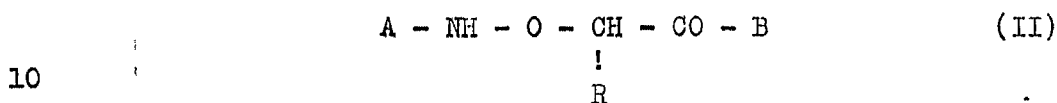
en que X significa hidrógeno o un radical acilo, R significa hidrógeno o un grupo alcoholo, aralcoholo o arilo; y Z significa un grupo alcoholo o cicloalcoholo sustituido

2.1.71

8 ENE 1971



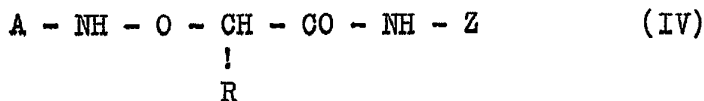
o no sustituido, que contiene 1 hasta 15 átomos de carbono, un grupo aralcoholo o arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico, y de sus sales por adición de ácido formadas con ácidos terapéuticamente utilizables, y de los isómeros ópticamente activos de los compuestos que contienen un átomo de carbono asimétrico, caracterizado porque se hacen reaccionar derivados de ácidos alfa-aminooxicarboxílicos de la fórmula general II



en que A significa un radical acilo o, cuando X representa un átomo de hidrógeno en el producto de reacción a preparar, un grupo protector apropiado para la protección transitoria del grupo amino, por ejemplo un grupo benciloxicarbonilo o ter-butiloxicarbonilo, B significa un grupo hidroxilo o un grupo apropiado para la activación del grupo carboxilo, ventajosamente un grupo pentaclorofenoxi, un átomo de halógeno o un grupo N<sub>3</sub>, y R tiene el significado naterior, con aminas de la fórmula general III



en que Z tiene el significado anterior, y eventualmente, desde el producto de reacción obtenido de la fórmula general IV



30 en que A, R y Z tienen los significados anteriores, se se-

2.1.71

8 ENE 19



5 para de manera de por sí conocida el grupo protector A introducido para la protección transitoria del grupo amino, y en caso deseado se transforma el compuesto de la fórmula general I obtenido en una sal por adición de ácido terapéuticamente utilizable y/o en caso deseado se N-acila el compuesto obtenido y/o se desdobra el compuesto de la fórmula general I obtenido en forma racémica, de manera de por sí conocida, en los isómeros ópticamente activos.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la activación del grupo carboxilo de las sustancias de partida de la fórmula general II se utiliza dicitclohexil-carbodiimida.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia de partida de la fórmula general II se utiliza en la forma del éster pentaclorofenílico.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utilizan sustancias de partida de la fórmula II, que contienen un átomo de carbono asimétrico, en forma ópticamente activa.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza anilina o una anilina sustituida en el anillo en calidad de sustancia de partida de la fórmula general III.

25 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de clorhidrato de anilida de ácido aminooxiacético, caracterizado porque se hace reaccionar éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético con anilina, y se trata la anilida obtenida con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo.

2.1.71

8 ENE 1971



7.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos alfa-aminooxicarboxílicos.

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

5

La presenta Memoria consta de cincuenta y una hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

8 ENE 1971

Madrid,

P.A.

RECORDED & INDEXED  
For Patent

*Arle*

2.1.71

A.A.B.

386847