

7 3032



386952

CLASIFICACION	1961
CLAS. eol	
SUBCLASE	K

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

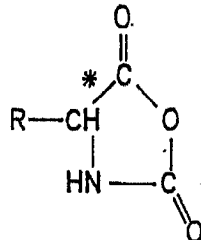
a favor de INSTITUTO LUSO-FÁRMACO S.A.R.L., entidad portuguesa, domiciliada en Lisboa (Portugal), Rua de Quelhas, 8, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AMIDAS A PARTIR DE AMINOÁCIDOS".

- . . -

## MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de amidas a partir de ácidos aminados o de otros compuestos portadores de funciones ácido y amina.

5. Una de las características de la presente invención es la preparación de N-carboxi-anhídridos de fórmula general



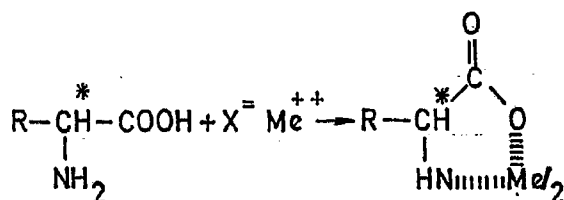
I

386952



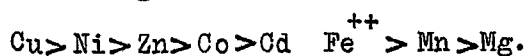
5. en la cual R representa un grupo fenilo, o bien fenilo que tiene, como substituyente, un átomo de cloro o un radical hidroxilo o nitro, en condiciones tales que la reacción transcurre con un rendimiento muy elevado, lo que simplifica la preparación de la amida por el hecho de que el producto, que es difícil de cristalizar, no necesita purificación.

10. Para preparar el N-carboxi-anhídrido antes mencionado, se trata el ácido aminado con una sal de metal alcalino o alcalino-térreo, bivalente o trivalente, por ejemplo un halogenuro, un carbonato, un cianuro, etc., de acuerdo con el siguiente esquema reaccional:



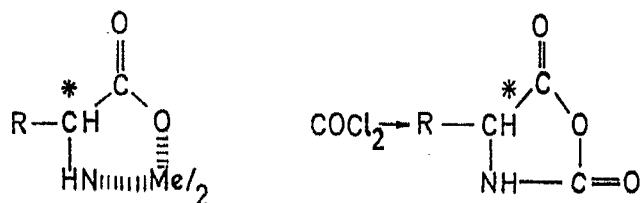
15. en el cual R tiene el significado definido antes, X<sup>-</sup> representa un anión halogenuro, carbonato, cianuro, etc., y Me<sup>++</sup> representa un metal alcalino, alcalino-térreo, bivalente o trivalente, por tanto con formación de un quelato.

20. La estabilidad del quelato formado no es la misma para cualquier metal y para un dado ácido aminado, porque la apertura del enlace covalente formado, N-Me, y la solubilidad del complejo no dependen solamente del disolvente, sino también de los metales, que se pueden disponer por orden creciente de la siguiente manera:



El quelato es transformado en N-carboxi-anhídrido por la acción de fosgeno gaseoso, eliminándose el metal de quelación en forma de cloruro:

386952<sup>11</sup>



en la que R tiene el significado definido antes.

La amida se prepara condensando el N-carboxi-anhídrido con una amina heterocíclica portadora de un grupo funcional ácido carboxílico.

5. Los productos obtenidos por este procedimiento son sustancias con acción nítidamente antimicrobiana de acción prolongada, debido al hecho de que su molécula es difícil de hidrolizar.

E J E M P L O

10. Se disuelve 1,5 g (0,01 mol) de ácido alfa-aminofenilacético en 10 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Se adiciona lentamente y con agitación 1,7 g (0,01 mol) de cloruro cúprico en 10 ml de agua. Se deja enfriar se filtra a presión reducida y se deja secar el quelato cúprico formado.
15. Se suspende 1,8 g del quelato cúprico formado en 10 ml de dioxano, y se hace borbotear fosgeno gaseoso a temperatura inferior a 30°C. La reacción de formación del N-carboxianhídrido se considera terminada al fin de 3 horas de contacto.
20. Se adiciona lentamente y con agitación, solución acuosa de bicarbonato de sodio hasta finalizar la liberación de anhídrido carbónico. Se evapora el disolvente a presión reducida y a temperatura no superior a 50°C.

386952



Se disuelve 1,8 g (0,01 mol) de N-carboxianhídrido del ácido alfa-aminofenilacético en 100 ml de una solución acuosa tamponada a pH 4,5 - 5, con acetato de calcio y ácido acético. Después se adiciona 2,1 g de ácido 3,3-dimetil-4-tio-6-amino-1-azobiciclo [3,2,0]-heptano-2-carboxílico y se agita durante 4 horas a la temperatura de 0°C. Se pasa la solución a través de resinas permutadoras de iones hasta alcanzar la eliminación de los iones de acetilo y calcio. Se reduce el volumen de la solución a 1/10, a presión reducida y temperatura inferior a 30°C. Se obtiene 3,3 g (rendimiento 95%) de un producto blanco que cristaliza con 3 moléculas de agua de cristalización, soluble en agua (1 : 150) y casi insoluble en etanol, cloroformo, éter, y acetona. Es recristalizado en etanol.

15.

ANÁLISIS:

Calculado para  $C_{16}H_{19}O_4N_3S \cdot 3H_2O$

C = 47,63% H=4,74% N=10,41% S=7,94%

Encontrado - C = 47,35% H=4,28% N=10,76% S=8,14%

20. El producto corresponde a las características del ácido D-(2-amino-2-fenilacetamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azobiciclo [3,2,0]-heptano-2-carboxílico.

25. Se obtiene el producto monohidratado de la siguiente manera: Se calienta a reflujo 1 g del producto anterior en 15 ml de una mezcla de agua - n-butanol (1 : 4) durante 5 minutos. Se deja enfriar, se filtra y seca. La solubilidad en agua disminuye (1 : 170) y el producto es estable en medio seco. Se prepara la sal de sodio de este ácido y suspendiendo 1,2 g de trihidrato en 6 ml de una mezcla de n-butanol y



- cloruro de metilo (1 : 1) y se adiciona 1 ml de trietila-  
mina. Se enfría hasta  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se adiciona lentamente una so-  
lución constituida por 0,1 g de sodio en 6 ml de n-butanol.  
La temperatura sube más y es conveniente mantenerla a  $5^{\circ}\text{C}$ .  
5. Se agita durante 30 minutos a esta temperatura. Se precipi-  
ta la sal de sodio formada, que es separada por filtración  
a presión reducida y secada a  $30^{\circ}\text{C}$  a presión reducida.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente  
de invención:

10. 1. Procedimiento para la obtención de amidas a  
partir de aminoácidos, de otros compuestos con funciones  
ácido y amino, caracterizado por el hecho de adicionar al  
aminoácido, una sal de metal alcalino, alcalino-térreo o de  
metal bivalente o trivalente, en forma de halogenuro, car-  
bonato, cianuro, etc., para formar un quelato metálico de  
15. aminoácido, haciendo reaccionar el quelato, en el seno de  
un disolvente orgánico inerte, con un derivado del tipo de  
ácido 3,3-dimetil-4-tio-6-amino-1-azobiciclo [3,2,0] heptano-  
2-carboxílico, para obtener un N-carboxianhídrido que, reac-  
20. cionando con las funciones amina de los compuestos aminados,  
conduce a la formación de la amida deseada, convirtiendo  
eventualmente el producto obtenido, en una sal de metal al-  
calino.

386952



2. Procedimiento para la obtención de amidas a partir de aminoácidos, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de aislar el quelato mediante filtración de la mezcla reaccional.
5. 3. Procedimiento para la obtención de amidas a partir de aminoácidos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de preparar el N-carboxianhídrido a una temperatura no superior a 50°C, aislando el producto por evaporación del disolvente orgánico utilizado.
10. 4. Procedimiento para la obtención de amidas a partir de aminoácidos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que el disolvente orgánico utilizado es tetrahidrofurano, dioxano, benceno, acetato de etilo o cloroformo.
15. 5. Procedimiento para la obtención de amidas a partir de aminoácidos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que el N-carboxianhídrido reacciona con las funciones amina de los compuestos aminados, en el seno de un disolvente orgánico u inorgánico inerte, a una temperatura no superior a 20°C, aislando el producto obtenido por evaporación del disolvente y recristalizando si es necesario, obteniéndose un producto con tres moléculas de agua de cristalización.
20. 6. Procedimiento para la obtención de amidas a partir de aminoácidos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que el producto obtenido pierde dos moléculas de agua de cristalización, mediante calentamiento a reflujo en una mezcla de agua y disolvente

*h.*

386952 11 B



orgánico inerte y separación por filtración.

5. 7. Procedimiento para la obtención de amidas a partir de aminoácidos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de convertir el producto en una sal de metal alcalino, mediante la acción de una sal de amina terciaria en un disolvente orgánico inerte y de un alcóxido alcalino, a una temperatura inferior a 10°C, aislando la sal obtenida en forma de cristales.

10. 8. Procedimiento para la obtención de amidas a partir de aminoácidos.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 11 de diciembre de 1970

INSTITUTO LUSO-FÁRMACO S.A.R.L.

p.a.