



- 5 F

Int. Cl.: C07C

411301

411301

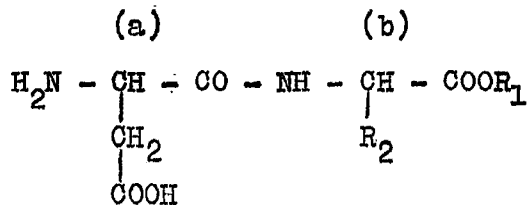
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALFA-AMIDAS DEL ACIDO ASPARTICO" a favor de la razón social española INSTITUTO INTERNACIONAL TERAPÉUTICO S.A., INSTINTERSA, residente en BARCELONA, calle de Provenza 385-387.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención comprende un procedimiento de obtención de compuestos de fórmula general :



5.

en la cual  $R_1$  es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o, bien un radical alicíclico de 3 a 8 átomos de carbono.  $R_2$  es un fenilo; fenilalquilo  $\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $n = 1$  a  $\overline{7}$ ; ciclohexenilo; ciclohexadienilo; ciclohexenal-

10.

POOR  
QUALITY

411301-5 FEB 1973

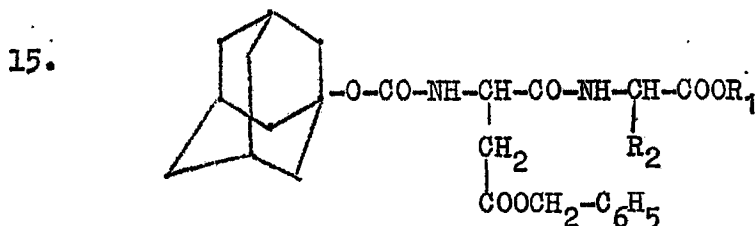
quilo  $C_6H_9 - (CH_2)_n -$ , n = 1 a 27; ciclohexadienalquilo  $C_6H_7 - (CH_2)_n -$ , n = 1 a 27.

5. La configuración de los carbonos (a) y (b) puede corresponder a cualquiera de las formas DL, D o L. Los compuestos "(a) - L/(b) - L", "(a) - DL/(b) - L", "(a) - L/(b) - DL", y "(a)-DL/(b) - DL" son sustancias edulcorantes.

La obtención de estos compuestos se lleva a cabo condensando, en una primera etapa el ácido beta-bencil-N-1-adamantiloxycarbonilaspártico con compuestos de fórmula :



con ayuda de la dicitclohexilcarbodiimida. El producto resultante de la condensación :



20. se somete finalmente a una hidrogenación catalítica con Pd sobre carbón al 10% en medio ácido y a una hidrólisis con ácido trifluoroacético o con ácido bromhídrico en acético glacial.

25. La obtención del producto de partida N-1-adamantiloxycarbonil derivado del éster beta-bencilico del ácido aspártico, se lleva a cabo por reacción del 1-adamantilcloroformiato con el éster beta-bencilico del ácido aspártico. Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento.

EJEMPLO 1

4,46 Kg. (20 moles) del éster beta-bencilico del



411301

- ácido L-aspartico se suspenden en 80 l. de agua, en baño a 0<sup>o</sup> y con agitación. Se añaden 20 l de solución 1 N de hidróxido sódico y, a continuación 3,2 Kg de carbonato sódico. 4,55 Kg (22 moles) de N-1-adamantilcloroformiato se disuelven en 20 l de dioxano anhidro, y se añaden en cuatro porciones, durante 1 hora, a la solución anterior. Una vez finalizada la adición se deja agitando, en baño frío, durante 3,5 horas. A continuación se extrae 3 veces con éter, y la capa acuosa, enfriada se acidifica con ácido fosfórico del 85 % hasta pH 2 (aprox. 10 l.), apareciendo un precipitado que se extrae 3 veces con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida quedando 5,5 Kg (rendimiento 65%) de N-1-adamantil-oxicarbonil derivado del ester beta-bencilico del ácido L-aspartico.

Análisis elemental. Experimental C, 65,58 %; H, 6,75%; N, 3,3%  
Técnico. C 65,8 %; H, 6,7%; N 3,4 %.

EJEMPLO 2

- 1,95 Kg (4,85 moles) del N-1-adamantiloxicarbonil derivado del ester beta-bencilico del ácido L-aspartico, preparado según ejemplo 1, se disuelve en 50 l de cloruro de metileno, se añaden 1,046 Kg (4,85 moles) de L-fenilalanina metil ester clorhidrato y se enfría a 0<sup>o</sup>. A continuación se añaden 0,67 l (0,49 kg) de trietilamina y finalmente 1,00 Kg (4,85 moles) de dicitclohexilcarbodiimida. Se agita 50 minutos a 0<sup>o</sup>, luego 4 horas a temperatura ambiente. Se deja en reposo 18 horas. Se filtra, se lava el filtrado dos veces con agua, luego una vez con clorhídrico diluido y finalmente 3 veces con agua y se seca so-



bre sulfato sódico. Se eliminan el disolvente al vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se filtra. El filtrado se evapora al vacío. El residuo se disuelve en 9 l. de benceno, se añaden 28 l. de éter de petróleo (50-70<sup>o</sup>) y suficiente éter para obtener una solución. Se añaden carbón activo, se filtra, se evapora el disolvente al vacío, obteniéndose 2,29 kg (4,07 moles; 84%) de beta-bencil-N-1-adamantiloxicarbonil-L-aspartil-L-fenilalanina metil ester, en forma de aceite.

10. Análisis elemental: Experimental: C 68,11%; H 6,89%; N 5,03%.  
Técnico : C 68,31%; H 6,8%; N 4,97%.

EJEMPLO 3

A 710 kg (1,26 moles) de beta-bencil-N-1-adamantiloxicarbonil-L-aspartil-L-fenilamina metil éster, preparado según ejemplo 2, se añaden 30 l. de ácido acético al 75% y 80 g de paladio sobre carbón al 10% y se hidrogena 8 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica. Se evapora el disolvente al vacío, obteniéndose 600 g (1,26 moles; 100%) de N-1-adamantiloxicarbonil-L-aspartil-L-fenilalanina metil ester.

20. Análisis elemental: Experimental: C 63,47%; H 6,5%; N, 5,80%.  
Técnico : C 63,54%; H 6,82%; N 5,92%

EJEMPLO 4

A 600 Kg (1,26 moles) de N-1-adamantiloxicarbonil-L-aspartil-L-fenilalanina metil ester se añaden 5 l. de ácido trifluoroacético (99%) a temperatura ambiente. Una vez transcurridos 45 minutos se evapora el ácido trifluoroacético al vacío, a unos 46<sup>o</sup>. El residuo se tritura con éter y se filtra. Se obtienen 252 g (0,85 moles; 67,4 %) de L-aspar-



411301

til-L-fenilalanina metil ester.

Análisis elemental: Experimental: C 57,27%; H 6,08%; N 9,39%  
Técnico : C 57,13%; H 6,16%; N 9,51%.

EJEMPLO 5

5. A 710 g (1,26 moles) de beta-bencil-N-1-adamantil oxicarbonil-L-aspartil-L-fenilalanina metil ester, obtenido en el ejemplo 2, se trata con 5 l. de ácido trifluoroacético y se deja transcurrir 2 horas a la temperatura ambiente. A continuación, se añaden 20 l. de ácido acético (75%) 2 l. de agua y 80 g de paladio sobre carbono al 10% se hidrogena durante 8 horas a temperatura ambiente y a presión atmosférica. Se evapora el disolvente al vacío y se obtienen 273 g (0,927 moles; 73,5 %) de L-aspartil-L-fenilalaninametil ester.
- 10.
15. Análisis elemental: Experimental: C 57,32%; H 6,09%; N 9.46%.  
Técnico : C 57,13%; H 6,16%; N ? 51%.

EJEMPLO 6

20. A 1,95 Kg. (4,85 moles) del N-1-adamantiloxicarbonil derivado del ester beta-bencílico del ácido L-aspartico, preparado según ejemplo 1, se disuelve en 50 l. de cloruro de metileno, se añaden 978 g (4,85 moles) del clorhidrato del ester metílico de la L-fenilglicina y se enfría a 0°. A continuación, se añaden 670 ml (490 g) de trietilamina y finalmente 1,00 Kg (4,85 moles) de dicitclohexilcarbodiimida. Se agita 50 minutos a 0°, luego 4 horas a temperatura ambiente. Se deja en reposo 18 horas. Se filtra, se lava el filtrado con agua, luego con clorhidrido y de nuevo con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente al vacío, el residuo se disuelve en acetato de
- 25.

- 5 FEB



411301

etilo y se filtra. El filtrado se evapora al vacio. El re-  
 siduo se disuelve en 9 l. de benceno, se añaden 28 l. de  
 éter de petróleo (50-70°) y suficiente éter para obtener  
 una solución. Se añade carbón activo, se filtra, se evapora  
 el disolvente al vacio y se obtiene 2,250 Kg (4,1 moles;  
 84,5 %) de beta-bencil-N-1-adamantiloxicarbonil-L-aspartil-  
 L-fenilglicina metil ester en forma de aceite.

Análisis elemental: Experimental: C 67,73%; H 6,40%; N 5,3%.  
 Técnico : C 67,87%; H 6,60%; N 5,16%.

10.

EJEMPLO 7

A 691 g (1,26 moles) de beta-bencil-N-1-adamantil-  
 oxicarbonil-L-aspartil-L-fenilglicina metil ester obtenido  
 según el ejemplo 6 se añaden 30 l. de ácido acético al 75%  
 y 80 g de paladio sobre carbono al 10% y se hidrogena 8 ho-  
 ras a temperatura ambiente y presión atmosférica. Se evapo-  
 ra el disolvente al vacio y el residuo se trata con 5 l de  
 ácido trifluoroacético (99%). A los 60 minutos se elimina  
 el ácido trifluoroacético al vacio a unos 40-50°C. El resi-  
 duo se tritura con éter y se filtra. Se obtienen 247 g

15.

(0,88 moles; 70%) de L-aspartil-L-fenilglicina metil ester.

Análisis elemental: Experimental: C 55,83%; H 5,87%; N 9,72%  
 Técnico : C 55,71%; H 5,75%; N 9,98%.

20.

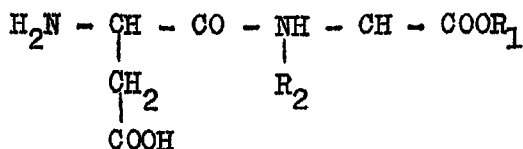
REIVINDICACIONES

25.

Descrito el objeto del presente invento, lo que  
 se declara nuevo y de propia invención comprende las si-  
 guientes reivindicaciones :

1.- Procedimiento para la preparación de alfa-  
 amidas del ácido aspártico, de fórmula general

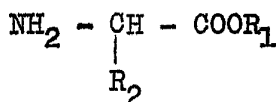
- 7 -  
411301



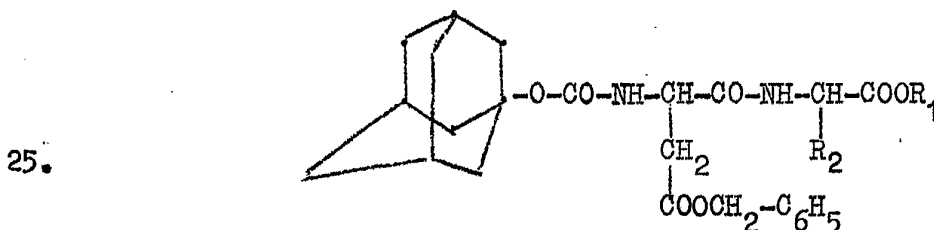
5. en la que  $R_1$  representa un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o bien un grupo alicíclico de 3 a 8 átomos de carbono,

10.  $R_2$  representa un fenilo, fenilalquilo  $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$ , con  $n = 1$  o  $2$ , ciclohexenilo, ciclohexadienilo, ciclohexenalquilo  $\text{C}_6\text{H}_9(\text{CH}_2)_n$ , con  $n = 1$  a  $2$ , ciclohexadienalquilo  $\text{C}_6\text{H}_7(\text{CH}_2)_n$ , con  $n = 1$  a  $2$ , y donde la configuración de

15. los carbonos asimétricos corresponde a cualquiera de las formas DL, L o D, caracterizado por condensar el ácido beta-bencil-N-1-adamantiloxicarbonil-aspártico con compuestos de la fórmula general



20. donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación indicada antes, cuya condensación se conduce en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, sometiénose a continuación, el producto resultante de la reacción de fórmula



a una hidrogenolisis en medio ácido y en presencia de catalizador paladio al 10% sobre carbón activo y a una hidrolisis con ácido trifluoroacético o ácido bromhídrico en

*Handwritten signature or initials.*



411301

acético glacial.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que, opcionalmente, las etapas de hidrogenólisis e hidrólisis se efectúan simultáneamente, o bien en operaciones separadas, siendo, en este último caso, indistinto el orden de sucesión en su realización.

5.

3.- Procedimiento para la preparación de alfa-amidas del ácido aspártico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a | 5 FEB. 1973  
JAIME ISERN

p.a.

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO

MA