



RAN 4440/82

304883

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES"
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos ésteres y un
procedimiento para su preparación.

Los nuevos ésteres de este invento son ésteres
de cadena larga de ácido alfa-amino-monocarboxílicos bási-
cos y de dipeptidos y tripéptidos derivados de dichos
ácidos. Más particularmente, los nuevos ésteres de este
invento son los de la fórmula:

Ac-OR

(I)

donde R es un grupo hidrocarburo alifático



30 4810

que contiene por lo menos 8 átomos de carbono y Ac se toma del grupo constituido por el radical acilo de un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico y un radical acilo de un dipéptido o tripéptido que contiene por lo menos una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico,

5. y sus sales de adición de ácido.

10. El grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos 8 átomos de carbono, que se representa por medio del símbolo R, puede ser de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado. Dicho grupo hidrocarburo alifático tiene preferentemente una longitud de cadena de 10

15. a 20 átomos de carbono. Se prefieren en especial los que tienen una longitud de cadena de 10 a 16 átomos de carbono. Ejemplos de grupos hidrocarburos alifáticos preferidos que se definen por R son los siguientes grupos alquílicos de cadena larga: n-octilo, n-decilo, n-dodecilo, n-octadecilo,

20. n-eicosilo, n-tetradecilo y n-hexadecilo; con preferencia especial para los dos últimos.

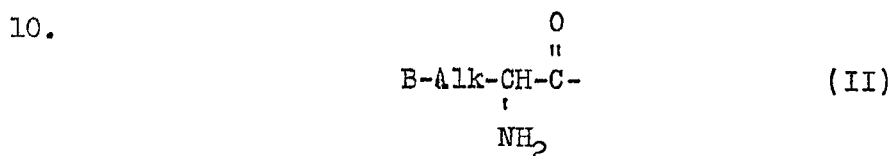
Según se ha dicho antes, el símbolo Ac representa miembros tomados del grupo constituido por el radical acilo de un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico y un radical acilo de un dipéptido o tripéptido que contiene por lo menos una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico bá-

25.



30 4883

sico. La expresión "el radical acilo de un ácido alfa-amino-
-monocarboxílico básico", tal como se usa en la definición
anterior, comprende los radicales acilo de los ácidos
alfa-amino-monocarboxílicos que, además del grupo alfa-
5. amino, contienen por lo menos otro grupo básico más, como
por ejemplo un grupo imino, un grupo amino o un grupo gua-
nidino. Así pues, se prefieren como radicales acilo de áci-
dos alfa-amino-monocarboxílicos básicos las mitades de la
fórmula:



15. donde el símbolo "alk" es alquileo inferior
y B es una mitad básica tomada del grupo cons-
tituido por amino, imino y guanidino.

Ejemplos de mitades de ácido alfa-amino-mono-
carboxílico de la fórmula II en que B es amino son las mi-
tades de los ácidos tales como los ácidos diamino-monocar-
20. boxílicos, especialmente los ácidos amino-(alfa-amino)-al-
canoicos inferiores como el ácido alfa,beta-diamino-propión-
nico, el ácido alfa,gamma-diamino-butírico, la ornitina, la
lisina y análogos. Ejemplos de mitades de ácido alfa-
-amino-monocarboxílico de la fórmula II en que B es imino
25. son las mitades de los ácidos que contienen grupos imino,
tales como el grupo imidazol-5-ilo, por ejemplo la histi-

30 4823



- dina y análogos. Además, ejemplos de ácidos alfa-amino--monocarboxílicos de la formula II en que B es guanidino son las mitades de ácidos tales como los ácidos guanidino-(alfa-amino)-alcanoicos inferiores, por ejemplo la argi-
5. nina y análogos. Mitades de ácido alfa-amino-monocarboxílico especialmente preferidas son las mitades de ácidos alfa-amino-monocarboxílicos que se presentan naturalmente, es decir, los aminoácidos básicos que son los componentes ácidos de las proteínas.
10. Las mitades de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico pueden estar presentes en forma racémica (D,L) u ópticamente activa (D- o L-). Se prefieren las mitades de ácidos alfa-amino-monocarboxílicos que se presentan naturalmente y que tienen la configuración L.
15. Compuestos preferidos de la fórmula I en que Ac es el radical acilo de un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico son, por ejemplo, el éster n-octílico de L-lisina, el éster n-dodecílico de L-ornitina, el éster n-decílico de L-lisina, el éster n-tetradecílico de L-lisina y el
20. éster n-hexadecílico de L-lisina.
25. Los compuestos de la fórmula I que son ésteres de dipéptidos básicos, o sea los compuestos de la fórmula I en que Ac es el radical acilo de un dipéptido que contiene por lo menos una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico, forman un segundo grupo de nuevos compuestos dentro



1823

- de la esfera de este invento. Ejemplos de mitades dipéptidas representadas por Ac en la fórmula I son las mitades dipéptidas como seril-lisina, lisil-serina, lisil-lisina y análogos. Como se ha dicho antes, una por lo menos de
5. las mitades de aminoácido del grupo dipéptido debe ser la de un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico. La segunda mitad aminoácida en la cadena dipéptida puede ser la mitad de un ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o de un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico. Ejemplos de mitades de
10. ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro son las de los alfa-aminoácidos neutros que se presentan naturalmente (es decir, los componentes ácidos de las proteínas), como la alanina, la fenilalanina, la cisteina, la cistina, la metionina, la glicina, la leucina, la isoleucina, la
15. valina, la norvalina, la prolina, la serina, la treonina y la tirosina. Esas mitades aminoácidas neutras que tienen un centro asimétrico pueden usarse, no solamente en su forma racémica (D,L), sino también en su forma ópticamente activa (D- o L-). La cistina, aunque no es un ácido
20. monocarboxílico, se clasifica en ese grupo porque contiene un grupo alfa-amino para cada mitad de ácido carboxílico y, además, se clasifica convencionalmente como un aminoácido neutro de presentación natural.

- Los dipéptidos sintetizados a base de un ácido
25. alfa-amino-monocarboxílico neutro y un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico pueden clasificarse en dos subgru-



4803

- pos, en el primero de los cuales se hallan los dipéptidos cuya función carboxílica terminal forma parte de la mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro (como, por ejemplo, en la lisil-serina). El segundo subgrupo abarca los
5. dipéptidos cuya función carboxílica terminal forma parte de la mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico (como, por ejemplo, en la seril-lisina). La última clase puede todavía subdividirse, por ejemplo en los dipéptidos que
10. están ligados de manera alfa-amídica y los dipéptidos que están ligados de manera omega-amídica; son ejemplos la N^{alfa} -seril-lisina y la N^{epsilon} -seril-lisina, respectivamente. Del mismo modo, los dipéptidos que contienen dos mitades de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico pueden
15. subdividirse según la última diferenciación, es decir, según si la ligadura péptida es alfa-amídica u omega-amídica, de lo que son ejemplos la N^{alfa} -lisil-lisina y la N^{epsilon} -lisil-lisina, respectivamente.

- Compuestos ejemplares de la fórmula I en que
20. Ac es el radical acilo de un dipéptido que contiene por lo menos una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico son, por ejemplo: el éster n-decílico de N^{alfa} -L-arginil-L-arginina, el éster n-hexadecílico de N^{alfa} -D-seril-L-lisina, el éster n-tetradecílico de N^{epsilon} -L-fenilalanil-L-lisina, el éster n-hexadecílico de L-lisil-L-fenil-
25. alanina y el éster n-dodecílico de N^{alfa} -L-lisil-L-lisina.



30 4883

Por mor de la simplicidad, la ligadura alfa-amídica no se indica siempre específicamente en este texto. De consiguiente, en las mitades dipéptidas y tripéptidas que aquí se exponen (es decir, tanto en los ejemplos como en la parte descriptiva) la ligadura se entiende que es de tipo alfa-amídico, a menos que se señale otra cosa.

Un tercer grupo de los compuestos de este invento son los compuestos de fórmula I en que Ac es el radical acilo de un tripéptido que contiene por lo menos una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico. Esos compuestos de fórmula I pueden subdividirse según la estructura de la mitad tripéptida siguiendo las mismas líneas que se han expuesto antes para los compuestos de la fórmula I que contienen una mitad dipéptida. Por ejemplo, además de una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico, la segunda y la tercera mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico pueden derivarse cada una tanto de un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico como de un ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro. Por otra parte, las diversas mitades dipéptidas pueden diferenciarse en subgrupos según si el grupo carboxi esterificado forma parte de una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico o de una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro. Además, las mitades tripéptidas deben distinguirse según si las ligaduras péptidas son ligaduras alfa-amídicas y/o omega-amídicas. Así pues, como se ve, el número de subgrupos de los compues-



tos de la fórmula I que contienen una mitad tripéptida es todavía mayor que el número de subgrupos de los compuestos de la fórmula I que contienen una mitad dipéptida.

5. Compuestos ejemplares de la fórmula I que contienen una mitad tripéptida son el éster n-hexadecílico de L-lisil-L-lisil-L-lisina, el éster n-tetradecílico de N^{alfa}-L-lisil-(N^{epsilon}-L-lisil)-L-lisina y el éster n-dodecílico de glicil-L-lisil-L-lisina.

10. Según el procedimiento establecido por este invento, los nuevos ésteres de la fórmula general I anterior (y sus sales de adición de ácido) se preparan esterificando un compuesto de la fórmula general

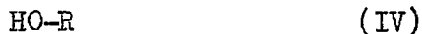


15.

donde Ac tiene el mismo significado que antes,

o un derivado reactivo suyo, con un alcohol de la fórmula general

20.



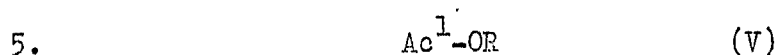
donde R tiene el mismo significado que antes,

25.

o un derivado reactivo suyo. Los compuestos de la fór-



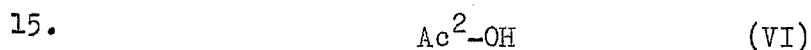
mula I en que Ac es una mitad dipéptida o tripéptida pueden prepararse también N-acilando un éster de la fórmula general



donde Ac^1 es el radical acilo de un ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o básico o de un dipéptido cuyos componentes son mitades de ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o básico y R tiene el mismo significado que antes,

10.

con un compuesto de la fórmula



donde Ac^2 es el radical acilo de un ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o básico o de un dipéptido cuyos componentes son mitades de ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o básico y en que uno por lo menos de los símbolos Ac^1 y Ac^2 contiene por lo menos una mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico,

20.

25. o con un derivado reactivo de dicho compuesto.



Así pues, como se ha explicado antes, todos los compuestos de la fórmula I, es decir, no solamente los ésteres de los amoniácidos, sino también los ésteres de los dipéptidos y tripéptidos, pueden prepararse mediante esterificación de los correspondientes compuestos no esterificados. Además, los ésteres dipéptidos y tripéptidos pueden obtenerse a partir de ésteres de ácido amino-monocarboxílico y ésteres dipéptidos alargando su cadena con uno o dos radicales aminoácidos por medio de N-acilación.

5. 10. La preparación de un compuesto de la fórmula I mediante esterificación de un compuesto de partida correspondiente no esterificado puede efectuarse por los medios convencionales de esterificación, según métodos conocidos.
15. 20. Así, por ejemplo, un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico N-protegido o un dipéptido o tripéptido N-protegido de la fórmula III que contenga la mitad de a lo menos un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico puede hacerse reaccionar en presencia de una base terciaria (como una trietilamina inferior, por ejemplo trietilamina) con un derivado reactivo de un alcohol de la fórmula IV. Los haluros (por ejemplo los cloruros, bromuros o yoduros) son particularmente aptos como derivados reactivos de los alcoholes de la fórmula IV.
25. El grupo amino libre de los compuestos que sirven de material de partida puede protegerse con los gru-



- pos protectores usuales, convencionales en la síntesis de los péptidos. Grupos N-protectores de este tipo son, por ejemplo, carbobenzoxi, tosilo, ftalilo, formilo, tritilo, trifluoroacetilo, tercibutiloxicarbonilo y análogos. Asimismo, como es convencional, el grupo nitro puede utilizarse como grupo protector para el grupo guanidino de la arginina. El disolvente o medio de reacción en que cabe efectuar la esterificación de este invento es apropiadamente cualquier compuesto orgánico de los que convencionalmente se usan como disolventes y que son inertes a los reactivos, por ejemplo éteres como el dioxano, di-alquilo inferior-formamidas como la dimetilformamida, y análogos. La reacción puede realizarse convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de reflujo del medio reaccional. Por ejemplo, el éster n-hexadécilico de L-lisina puede prepararse calentando hasta ebullición en reflujo una solución de N^{alfa}, N^{epsilon}-dicarbobenzoxi-lisina en dioxano, en presencia de trietilamina, junto con un equivalente molar, aproximadamente, de l-bromohexadecano, y eliminando a continuación por hidrogenólisis ambos grupos carbobenzoxi protectores. Los dipéptidos o tripéptidos esterificados de la fórmula I pueden prepararse de manera correspondiente; por ejemplo, puede esterificarse L-lisil-L-lisina o L-lisil-L-lisil-L-lisina de manera correspondiente haciendo reaccionar el péptido (con protección previa de los grupos amino) con un halu-



3 4 3

ro de alquilo o alquenilo de cadena larga y disociando a continuación los grupos protectores.

- La reacción esterificadora puede llevarse también a cabo haciendo reaccionar derivados reactivos de los ácidos de la fórmula III con un alcohol de cadena larga de la fórmula IV. Así, por ejemplo, el anhídrido, o un anhídrido mixto, de un ácido de la fórmula III (de conveniencia, con los grupos amino protegidos) puede hacerse reaccionar con un alcohol de cadena larga (como el alcohol cetílico).
- 5.
- 10.

- Además, la esterificación puede efectuarse también mediante la reacción, catalizada con ácido, de un ácido de la fórmula III con un alcohol de la fórmula IV. Ejemplo de los catalizadores ácidos apropiados es el ácido p-toluensulfónico. Para los fines de esa esterificación catalizada con ácido, no es preciso proteger los grupos amino en los compuestos que sirven de material de partida.
- 15.

- Además de prepararse por medio de las reacciones de esterificación que se han descrito antes, los ésteres de cadena larga de dipéptidos pueden prepararse también a partir de ésteres de cadena larga de ácidos alfa-amino-monocarboxílicos básicos o neutros, por combinación alfa-amídica u omega-amídica con un segundo ácido alfa-amino-monocarboxílico. Si se parte de un éster de ca-
- 20.
- 25.



30 4883

- dena larga de un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico (como el éster n-dodecílico de ornitina), la segunda mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico insertada por la síntesis del péptido puede ser un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico o neutro (como, por ejemplo, ornitina o treonina). Por otro lado, si se parte de un éster de cadena larga de un ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro (como, por ejemplo, un éster de leucina), debe usarse un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico como segunda
5. mitad aminoácida, para preparar los dipeptidos de este invento (es decir, los de la fórmula I).
- 10.

- La síntesis de los ésteres dipéptidos a partir de los correspondientes ésteres de ácido alfa-amino-monocarboxílicos pueden efectuarse por métodos convencionales en la química de los péptidos (es decir, por N-aci-
15. lación de ésteres de ácido alfa-amino-monocarboxílico con un compuesto que da la deseada mitad de ácido alfa-amino-
20. --monocarboxílico). Así, por ejemplo, un ácido alfa-amino-
- monocarboxílico puede hacerse reaccionar con un éster de cadena larga de un ácido alfa-amino-monocarboxílico en presencia de un agente de condensación apropiada (como una carbodiimida, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida o carbonildiimidazol o 2-etil-5-m-sulfonato-fenilisoazol o análogos). La reacción se lleva a cabo preferentemente
25. a temperatura baja, por ejemplo del orden de unos 0 a 20°C, en presencia de un disolvente tal como dimetilformamida,



- 3
5. cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, tetra-
hidrofurano o análogos. Además, para los fines de esta
reacción, la acilación del componente de éster preexis-
tente puede efectuarse usando como agente acilante un áci-
do alfa-amino-monocarboxílico que esté modificado en el
grupo carboxilo, por ejemplo una azida, un haluro (tal co-
mo el cloruro), un éster activado (como el éster p-nitro-
fenílico, el éster tiofenílico o el éster cianometílico),
un anhídrido mixto con un ácido inorgánico (como ácido
10. carbónico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) o análogos.
La reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente o
por debajo de ella.

15. Un método para formar la cadena dipéptida que
no solamente utiliza un agente acilante poseedor de un
grupo carboxilo activado, sino también un componente es-
térico que contiene un grupo amino activado, es el de
ANDERSON (J. Am. Chem. Soc. 74 (1952), 5304 y 5.309), en
el que el grupo carboxilo se convierte en un grupo
20. $-\text{COOP}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, y el grupo amino en un grupo $-\text{NHP}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$,
por medio de pirofosfito de tetraetilo (es decir, $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$
 $= \text{POP} = (\text{OC}_2\text{H}_5)_2$).

25. Los ésteres de ácidos alfa-amino-monocarboxíli-
cos básicos, como los ácidos alfa,omega-diamino-monocar-
boxílicos, pueden acilarse en los grupos alfa-amino y/o
omega-amino. La acilación selectiva en la posición N^{alfa}



3. 383

o N^{ω} puede efectuarse bloqueando el grupo omega-amino o alfa-amino, respectivamente. A propósito para el bloqueo de esos grupos amínicos son los grupos protectores que ya se han mencionado, como el grupo carbobenzoxi o el grupo formilo. Si ninguno de los dos grupos amínicos del grupo componente de éster básico está protegido, pueden obtenerse así derivados N^{α} , N^{ω} -diacíclicos (o sea ésteres de tripéptido).

Los ésteres de cadena larga de tripéptidos pueden obtenerse por el procedimiento que acaba de describirse y también por condensación de un éster de ácido alfa-amino-monocarboxílico con un dipéptido, o por condensación de un éster de dipéptido con un ácido alfa-amino-monocarboxílico. Así, por ejemplo, el éster n-decílico de lisil-lisil-lisina puede obtenerse acilando el éster n-decílico N^{ϵ} -protegido de lisina con azida de lisil-lisina que tiene protegidos todos los grupos amino y disociando luego estos grupos protectores. Alternativamente, el mismo éster de tripéptido puede prepararse también mediante N^{α} -acilación de éster n-decílico de lisil-lisina, cuyos grupos epsilon-amino están protegidos, con lisina (cuyo grupo amino puede estar protegido) y disociando luego todos los grupos protectores.

Los diversos grupos protectores que se han citado antes pueden disociarse según métodos convenciona-



30 0083

- les en la especialidad. Después de efectuada la esterificación o la N-acilación, por ejemplo, los grupos protectores pueden disociarse mediante hidrogenólisis o hidrólisis. Así, el grupo protector carbobenzoxi puede disociarse por
5. medio de hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo empleando paladio como catalizador, o por medio de HBr/ácido acético glacial. El grupo protector formilo puede ser disociado con ácidos minerales a temperaturas bajas. Otros grupos protectores pueden disociarse de manera análoga por métodos conocidos en la especialidad.
- 10.

- Los productos de la fórmula I logrados en virtud de los procedimientos que acaban de describirse y que se obtienen en forma de bases pueden ser convertidos en sales de adición de ácido por métodos ya de sí conocidos.
15. Además, de esas sales de adición de ácido pueden liberarse por métodos ya de sí conocidos bases de la fórmula I y, si se desea, las bases así liberadas pueden ser convertidas en otras sales de adición de ácido. Así, las bases de la fórmula I forman sales de adición de ácido tanto
20. con ácidos inorgánicos como con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido halohídrico (como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido oxálico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido p-toluensulfónico y análogos.
- 25.

Los componentes de la fórmula I, con inclusión



- de sus sales de adición de ácido, son útiles como desinfectantes y agentes bactericidas. Así, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido tienen gran actividad antibacteriana contra las bacterias gram-
5. positivas (como Pneumococci, Streptococci, Anthrax bacilli, Staphylococci y Enterococci) y las bacterias gramnegativas (como Escherichia coli, Salmonella typhi murium, Shigella, Klebsiella pneumoniae y, en particular, Pseudomonas aeruginosa). Además, los compuestos de la fórmula I, lo mismo
10. que sus sales de adición de ácido, se caracterizan por un nivel muy bajo de toxicidad. Esos compuestos pueden usarse, en consecuencia, como agentes desinfectantes tanto para fines medicinales como ajenos a los medicina, por ejemplo se los puede usar como desinfectantes para habi-
15. taciones, aparatos y utensilios de las granjas lecheras. Además, se los puede usar como antisépticos tanto para el hombre como para los animales, por ejemplo para la profilaxis y el control de la mastitis en los animales, y en especial en el ganado.
20. Los compuestos siguientes, entre otros, manifiestan actividad antibacteriana particularmente elevada: éster n-decílico de L-lisina, éster n-dodecílico de L-lisina, éster n-tetradecílico de L-lisina y sus sales de adición de ácido.
25. Los nuevos compuestos de la fórmula I, así como



- sus sales de adición de ácido, pueden usarse como medicamentos en forma, por ejemplo, de preparados farmacéuticos que contengan un compuesto de la fórmula I o una sal suya de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en mezcla
5. con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, apto para administración entérica o parentérica, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Además, se los puede someter a los expedientes farmacéuticos convencionales, tales como la esterilización. Asimismo, los preparados farmacéuticos pueden administrarse en formas sólidas convencionales, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios, cápsulas o análogos, o en formas líquidas convencionales, por ejemplo
10. de soluciones, suspensiones o emulsiones; y pueden contener materiales aditivos en calidad de agentes de preservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para el ajuste de la presión osmótica o neutralizadores. Pueden contener, además, otros materiales de actividad terapéutica.
15. Para usos no farmacéuticos, tales como la desinfección de habitaciones, puede usarse un compuesto de la fórmula I o una sal suya de adición de ácido (que, por consiguiente, no necesita ser farmacéuticamente aceptable) por simple disolución o suspensión de una cantidad de él, suficiente
20. para desplegar efecto antibacteriano, en un vehículo lí-
- 25.



quido apropiado, por ejemplo agua, etanol o análogos.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están señaladas en grados centígrados. El símbolo Z representa el grupo carbobenzoxi.

E J E M P L O 1

Se calientan en reflujo a 95-100°C, durante 20 horas, 41,4 g de N^{alfa}-Z(N^{epsilon}-Z)-L-lisina, 200 cc de dioxano, 14,7 cc de trietilamina y 30,5 g de 1-bromo-hexadecano. Se separa por succión el bromhidrato de trietilamina precipitado, se evapora el filtrado en vacío, se recoge el residuo en éster acético y se lava el extracto de éster acético, hasta neutralidad, con ácido clorhídrico 1-n, con solución de NaCl al 5%, con amoníaco 1-n y con solución de NaCl al 5%. Después de secar sobre Na₂SO₄ se concentra la solución en vacío y se cristaliza a partir de éter/éter de petróleo el éster n-hexadecílico de N^{alfa}-Z(N^{epsilon}-Z)-L-lisina así obtenido. Punto de fusión 70-72°; $[\alpha]_D^{20} = -9,0^\circ$ (c = 2 en metanol).

El éster de aminoácido N-protégido que se obtiene es descarbobenzoxilado en ácido acético glacial con carbón paladiado al 5% e hidrógeno. Luego se separa el catalizador, se concentra el filtrado en vacío, se disuelve el residuo con ácido clorhídrico 4-n/metanol, se evapora en vacío la solución así obtenida y luego se le mezcla con acetona. El diclorhidrato



de éster n-hexadecílico de L-lisina así obtenido es separado succión, lavado con acetona y recristalizado a partir de etanol. Punto de fusión, 108-110° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 6,9^\circ$ (c = 2 en metanol).

5. EJEMPLO 2

- Se hierven en reflujo durante 20 horas 18,2 g de alcohol cetílico, 14,25 g de monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico, 9,1 g de monoclórhidrato de L-lisina y 200 cc de benceno. El agua que se forma es extraída continuamente con un separador de agua. Se concentra la mezcla reaccional en vacío, se extrae el residuo, para eliminar el alcohol cetílico excedente, con una mezcla de agua y éster acético, se ajusta la fase acuosa a un pH de 9-10, se la extrae con acetato de etilo, se seca la solución de acetato de etilo sobre Na_2SO_4 y se concentra. Se neutraliza con HCl 1-n/metanol el aceite que ha quedado, se concentra la solución, se mezcla el residuo con acetona y se filtra por succión la papilla cristalina. Por último se recristaliza a partir de etanol el diclorhidrato de éster n-hexadecílico de L-lisina así obtenido, Punto de fusión, 108-110° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 6,9^\circ$ (c = 2 en metanol).



E J E M P L O 3

Se hierven en reflujo durante 3 horas, con colector de CaCl_2 , 29,8 g de n-eicosanol, 200 cc de tetrahidrofurano absoluto y 115 mg de sodio pulverizado. La mezcla de n-eicosanol/Na-n-eicosanolato se decanta luego de la pequeña cantidad de sodio restante.

Entre tanto se disuelven 41,4 g de $\text{N}^{\text{alfa}}_{\text{Z}}$ ($\text{N}^{\text{epsilon}}_{\text{Z}}$ -L-lisina) en 200 cc de tetrahidrofurano, se enfría hasta -10° , se trata con 16,7 g de carbonil-diimidazol y se agita durante 1 hora a -10° . Luego se instila la mezcla anterior de n-eicosanol/Na-n-eicosanolato a temperatura de 0° y agitando. Se prosigue la agitación durante 30 minutos a 0° y durante 24 horas a 20° . Se evapora en vacío la solución resultante, se disuelve el residuo en acetato de etilo, se le lava hasta neutralidad con ácido clorhídrico 1-n, con solución de NaCl al 5%, con amoniaco 1-n y con solución de NaCl al 5%, se le seca sobre NaSO_4 , se le concentra y se cristaliza el residuo a partir de éter/éter de petróleo. El éster de aminoácido N-protégido que así se obtiene (éster n-eicoisílico de $\text{N}^{\text{alfa}}_{\text{Z}}$ ($\text{N}^{\text{epsilon}}_{\text{Z}}$ -L-lisina) se hidrogenoliza en ácido acético glacial con carbón paladiado al 5% e hidrógeno gaseoso. Luego se separa el catalizador, se evapora el filtrado en vacío, se disuelve el residuo en HCl/metanol 4-n, se vuelve a evaporar en vacío y se le mezcla con acetona. El diclorhidrato de éster



n-icosílico de L-lisina así obtenido es filtrado por succión precipitado varias veces del metanol con la adición a gotas de éster acético. Punto de fusión, 107-109°; $[\alpha]_D^{20} = + 7,0^\circ$ (c = 2 en metanol).

5. EJEMPLO 4

Por el método de esterificación que se ha expuesto en los ejemplos que preceden, pueden prepararse los compuestos siguientes:

	Punto de fusión (descomposición)	$[\alpha]_D^{20}$ (c = 2 en metanol)
10. tartrato de éster n-decílico de L-lisina	a partir 130°	+ 23°
15. diclorhidrato de éster n-dodecílico de L-lisina	101-103°	+ 8,3°
diclorhidrato de éster n-tetradecílico de L-lisina	91-93°	+ 9,2°
20. diclorhidrato de éster n-octadecílico de L-lisina	105-107	+ 6,8
diclorhidrato de éster n-hexadecílico de DL-lisina	100-102°	-



E J E M P L O 5

- 23 g de $N^{\alpha}\text{-Z(N}^{\epsilon}\text{-L-lisil-(N}^{\epsilon}\text{-L-lisina se hacen reaccionar, según el procedimiento del ejemplo 1, en presencia de 100 cc de dioxano y 5,2 cc de$
5. trietilamina, con 11,4 g de 1-bromo-hexadecano. Se recristaliza varias veces el éster de dipéptido N-protégido así obtenido (éster n-hexadecílico de $N^{\alpha}\text{-Z(N}^{\epsilon}\text{-L-lisil-(N}^{\epsilon}\text{-L-lisina) a partir de éster acético/éter de petróleo (punto de fusión, 100-102°) y luego se le$
10. descarbobenzoxila en ácido acético glacial con hidrógeno, empleando carbón paladiado al 5%. Después de separar el catalizador, se destila el ácido acético glacial, se evapora el residuo con HCl/metanol 4-n y se le reprecipita varias veces a partir de etanol/acetona. El triclorohidrato
15. de éster n-hexadecílico de L-lisil-L-lisina así obtenido funde a 234° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 3^{\circ}$ (c = 2 en metanol).

E J E M P L O 5

- 19 g de éster n-hexadecílico de $(N^{\epsilon}\text{-L-lisina y 13,3 g de Z-L-fenilalanina se disuelven en 50 cc de dimetilformamida. Se enfría la solución hasta -10°, se la trata con 7,7 g de dicitclohexilcarbodiimida y se la deja en reposo a 0° durante 20 horas. Se licúa, mediante breve$
- 20.



3040

- calentamiento, la mezcla reaccional, que se ha solidificado por completo, se la enfría rápidamente y se separa por filtración la dicitohexil-urea originada. Luego se precipita el filtrado en ácido clorhídrico 1-n, se le reprecipita a partir de dietilformamida/amoníaco 1-n, se filtra por succión y se seca. El éster de dipéptido N-protogado, bruto, que así se obtiene (éster n-hexadecílico de Z-L-fenilalanil-(N^{epsilon}-Z)-L-lisina) es recristalizado a partir de etanol y descarbobenzoxilado por medio por medio de HBr/ácido acético glacial al 33% durante 3 horas, con colector de CaCl₂. El dibromhidrato de éster n-hexadecílico de L-fenilalanil-L-lisina así obtenido se precipita con éter absoluto, se filtra por succión, se lava con éter, se seca y se recristaliza a partir de etanol. Punto de fusión, 145-147°; $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ (c = 2 en metanol).

El éster n-hexadecílico de (N^{epsilon}-Z)-L-lisina empleado como material de partida puede obtenerse como sigue:

- Se calientas en reflujo a 95-100°, durante 20 horas, 61,6 g de N^{alfa}-formil-(N^{epsilon}-Z)-L-lisina, 200 cc de dioxano, 29 cc de trietilamina y 61 g de 1-bromo-hexadecano. Se separa por succión el bromhidrato de trietilamina, se evapora el filtrado en vacío, se lava el residuo en éster acético, hasta neutralidad, con ácido acético al 10%, con solución de NaCl al 5%, con amoníaco 1-n y con solución de



30 4823

NaCl al 5%, se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora y se cristaliza a partir del etanol. El éster n-hexadecílico de N^{alfa} -formil- $\text{N}^{\text{epsilon}}$ -Z)-L-lisina que así se obtiene funde a $86-88^\circ$.

5. Se deforma este éster de aminoácido N-protégido dejándolo reposar durante 16 horas en HCl 2-n/metanol, se evapora después la solución y se cristaliza a partir de metanol/éter. El clorhidrato de éster n-hexadecílico de ($\text{N}^{\text{epsilon}}$ -Z)-L-lisina así obtenido funde a $88-90^\circ$; $[\text{alfa}]_D^{20} = + 6,5^\circ$ (c = 2 en metanol).

10. La base estérica libre se obtiene dividiendo el clorhidrato entre cloroformo y amoníaco, lavando con agua la fase clorofórmica, secándola sobre Na_2SO_4 y evaporándola en vacío. El éster n-hexadecílico libre de ($\text{N}^{\text{epsilon}}$ -Z)-L-lisina se precipita entonces en forma de aceite, el cual se solidifica con el enfriamiento.

E J E M P L O 7

20. 6,8 g de éster n-hexadecílico de L-fenilalanina y 7,2 g de N^{alfa} -Z)-($\text{N}^{\text{epsilon}}$ -Z)-L-lisina se disuelven en 40 cc de dimetilformamida, se tratan a 0° con 3,55 g de dicitlohexilcarbodiimida y se dejan en reposo a 0° durante 20 horas. Mediante breve calentamiento se licua la masa solidificada, se la enfría rápidamente y se separa por succión la dicitlohexilurea. Se diluye luego el filtrado con acetato de etilo,



3 4883

- se le lava hasta neutralidad con ácido clorhídrico 1-n, con solución de NaCl al 5%, con amoníaco 1-n y con solución de NaCl al 5%, se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora y se cristaliza el residuo a partir de éster acético/éter de petróleo,
5. Se descarboxila el éster de dipéptido N-protégido, así obtenido, mediante hidrogenación en ácido acético glacial en presencia de carbón paladiado al 5%, se separa el catalizador, se evapora el filtrado, se evapora el residuo con HCl 4-n/metanol y se le mezcla con acetona. El diclorhidrato de éster n-hexadecílico de L-lisil-L-fenilalanina así obtenido se separa por succión y se recrystaliza a partir de etanol. Punto de fusión, 160-162°; $[\alpha]_D^{20} = + 20,4^\circ$ (c = 2 en metanol).
- 10.

E J E M P L O 8

15. Se descarboxilan mediante hidrogenación en ácido acético glacial, con carbón paladiado al 5%, 23 g de éster n-hexadecílico de ácido N^{alfa}-formil-(N^{gamma}-2)-L-alfa,gamma-diaminobutírico (punto de fusión, 89-91°; $[\alpha]_D^{23} = - 12,1^\circ$; c = 2 en metanol). Luego se separa el catalizador
20. mediante succión, se evapora el filtrado en vacío se sacude el residuo con agua, con acetato de etilo y con amoníaco en exceso, se lava con agua la fase de acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora en vacío. Se obtiene así el éster



30 4853

n-hexadecílico de ácido N^{alfa}-formil-L-alfa, gamma-diaminobutírico en forma de aceite viscoso, que cristaliza con el enfriamiento.

5. Una solución de 15 g del éster obtenido y 15,7 g de ácido N^{alfa}-Z, (N^{gamma}-Z)-D-alfa, gamma-diaminobutírico en 70 cc de dimetilformamida se trata a 0° con una solución de 8,4 g de dicitclohexilcarbodiimida y se deja en reposo a 0° durante 20 horas. Luego se separa por succión la dicitclohexilurea segregada, se diluye el filtrado con 500 cc
10. de acetato de etilo, se le lava hasta neutralidad con ácido acético l-n, con agua y con amoníaco l-n, se seca sobre Na₂SO₄ la solución de éster acético y luego se la concentra en vacío. El éster n-hexadecílico de ácido N^{alfa}-formil-N^{gamma}-[N^{alfa}-Z, (N^{gamma}-Z)-D-alfa, gamma-diaminobutiril]-L-alfa, gamma-
15. diaminobutirico así obtenido se cristaliza a partir de acetato de etilo/éter de petróleo. Punto de fusión, 114-116°; [alfa]_D²⁰ = 6,9° (c = 2 en dimetilformamida).

20. 5 g del éster n-hexadecílico de dipéptido N-protogido así obtenido se descarbobenzoxilan por hidrogenación en ácido acético glacial en presencia de carbón paladiado al 5%. Luego se separa el catalizador por succión, se evapora el filtrado en vacío y se deforma el residuo con 30 cc de HCl 4n /metanol durante 5 horas, a 20°. Luego se evapora la solución en vacío se mezcla el residuo con acetona, se filtra
25. por succión, se reprecipita a partir de metanol/acetona y metanol/acetato de etilo y se seca en vacío a 60°. El triclorhidrato de éster n-hexadecílico de ácido N^{gamma}-(D-alfa, gam-



88 4883

ma-diaminobutiril)-L-alfa-gamma-diaminobutírico así obtenido funde a 190-195° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = 15,7^\circ$ (c = 3 en metanol).

E J E M P L O 9

5. 32 g de éster n-hexadecílico de N^{alfa}-formil-(N^{epsilon}-Z)-L-lisina se descarbobenzoxilan por hidrogenación en ácido acético glacial con carbón paladiado. Luego se separa el catalizador por succión, se evapora el filtrado en vacío, se disuelve el residuo con una mezcla de agua y acetato de etilo, se ajusta la solución a pH de 9-10 con amoníaco concentrado, se extrae con acetato de etilo, se seca la fase de acetato de etilo sobre Na₂SO₄ y se concentra en vacío. El éster n-hexadecílico de N^{alfa}-formil-L-lisina
10. obtenido como residuo se solidifica con el enfriamiento.
15. 22 g del éster hexadecílico de aminoácido así obtenido y 22,9 g de N^{alfa}-Z(N^{epsilon}-Z)-L-lisina se disuelven en 50 cc de dimetilformamida, se tratan a 0° con una solución de 11,3 g de dicitclohexilcarbodiimida y se dejan en reposo a 0° durante 24 horas. El gel espeso resultante se licua mediante calentamiento y luego se separa por succión la dicitclohexilurea y se precipita el filtrado en ácido acético l-n. Se separa por succión el precipitado y se le reprecipita de dimetilformamida/amoniaco l-n. El éster n-hexadecílico de N^{alfa}-formil-N^{epsilon}-[N^{alfa}-Z(N^{epsilon}-Z)-L-lisil]-
- 20.
- 25.



30 4883

-L-lisina así obtenido es separado por succión, lavado con agua, secado en vacío y recristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo. Punto de fusión, 102-104°; $[\alpha]_D^{23} = -10,2^\circ$ (c = en metanol).

5. 15 g del éster hexadecílico ^{de dipéptido} así obtenido se des-carbobenzoxilan por hidrogenación en ácido acético glacial con carbón paladiado. Luego se separa por succión el catalizador, se concentra el filtrado en vacío y se desformula el residuo a 20° con 100 cc de HCl 2-n/metanol durante 5 horas.
10. Con la evaporación se origina un residuo cristalino, que es recristalizado a partir de etanol. El triclorhidrato de éster n-hexadecílico de N^{epsilon}-L-lisil-L-lisina así obtenido funde a 220-222° (descomposición); $[\alpha]_D^{23} = + 18,9^\circ$ (c = 2 en metanol).

15. E J E M P L O 10

- 9 g de Z-D-serina y 19 g de éster nohexadecílico de (N^{epsilon}-Z)-L-lisina se disuelven en 70 cc de dimetilformamida, se enfrían hasta -10° y luego se tratan con 7,7 g de dicitclohexilcarbodiimida y se dejan reposar a 0° durante 20 horas. Se licúa mediante breve calentamiento la masa solidificada, se la enfría rápidamente y se la separa de la dicitclohexilurea mediante succión. Se precipita el filtrado en ácido clorhídrico 1-n y se le reprecipita de dimetilformamida/amoniaco 1-n. Después del secado, cristaliza del etanol el és-
- 20.



- ter n-hexadecílico de Z-D-seril-(N^{epsilon}-Z)-L-lisina obtenido. Se descarbobenzoxila mediante hidrogenación en ácido acético glacial, con carbón paladiado al 5%, este éster de dipéptido N-protégido, se separa el catalizador, se concentra el filtrado y se evapora el residuo con HCl 4-n/etanol.
5. El diclorhidrato de éster n-hexadecílico de D-seril-L-lisina así obtenido se mezcla con acetona, se deja en reposo a 0° durante 3 horas, se separa por succión y se cristaliza del etanol. Punto de fusión, 120°; $[\alpha]_D^{20} = 15^\circ$ (c = 2 en metanol).
- 10.

E J E M P L O 11

- 17 g de éster nohexadecílico de L-lisina y 34,6 g de N^{alpha}-Z(N^{epsilon}-Z)-L-lisina se disuelven en 150 cc de dimetilformamida, se tratan a -10° con 17 g dicitclohexilcarbodiimida y se dejan en reposo a 0° durante 24 horas. Se licúa mediante calentamiento el aceite espeso resultante, se le enfría rápidamente y se le exime de la dicitclohexilurea filtrándolo por succión. Se diluye el filtrado con 800 cc de acetato de etilo y se le lava hasta neutralidad con ácido
15. clorhídrico 1-n, con agua, con amoníaco 1-n y con agua.
20. Después de secar sobre Na₂SO₄, se destila en vacío el acetato de etilo y se recristaliza el residuo primeramente del etanol y luego del metanol. El éster n-hexadecílico de



$N^{\text{alfa}}, N^{\text{epsilon}}$ -di-L-lisil-L-lisina N-protégido que así se obtiene funde a 131-132°

- Este éster de tripeptido N-protégido se descarboxila por hidrogenación en ácido acético glacial con carbón paladiado al 5%. Luego se separa el catalizador, se destila en vacío el acetato de etilo, se concentra el residuo en vacío con HCl 4-n/metanol, se le mezcla con acetona, se separa filtrando por succión, se seca y se reprecipita varias veces de etanol/acetona. El tetraclorhidrato de éster n-hexadécilico de N^{alfa} -L-lisil-(N^{epsilon} -L-lisil)-L-lisina así obtenido funde a 240° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = + 12,9^{\circ}$ (c= 2 en metanol).
- 5.
- 10.

E J E M P L O 12

- 20,9 g de N^{alfa} -Z(N^{epsilon} -Z)-L-lisil-(N^{epsilon} -Z)-L-lisil-hidrazida se disuelven en 120 cc de ácido acético al 80% y 13 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se trata luego la solución con 150 cc de acetato de etilo y se la enfría hasta -10°. A esta temperatura, se instila, agitando, una solución de 2,2 g de nitrito sódico en 10 cc de agua, se extrae al cabo de 20 minutos la azida a 0° con 150 cc de acetato de etilo, se lava el extracto de acetato de etilo con agua y con solución 1-n de bicarbonato sódico y se seca a 0° sobre sulfato sódico. La solución de azida, todavía ácida, se trata a 0°, agitando y por porciones, con una solución de
- 15.
- 20.



- 15,6 g de éster hexadecílico de (N^{epsilon}_Z)-L-lisina en 50 cc de éster acético y se deja 48 horas en reposo a 0°. El éster de tripéptido N-protégido que así se obtiene (éster N-hexadecílico de N^{alpha}_Z(N^{epsilon}_Z)-L-lisil-(N^{epsilon}_Z)-L-lisina) se separa filtrando por succión, se lava con éter, se precipita a partir de dimetilformamida en ácido clorhídrico 1-n, se reprecipita a partir de dimetilformamida/amoníaco 1-n, se separa filtrando por succión, se seca y se recristaliza a partir de dimetilformamida/alcohol. Punto de fusión, 151-153°; $[\alpha]_D^{20} = 8,3$ (c = 2 en dimetilformamida).
- 5.
- 10.

- 15 g del éster de tripéptido N-protégido que se obtiene se descarbobenzoxilan mediante hidrogenación en ácido acético glacial con carbón paladiado. Luego se separa el catalizador y se concentra el filtrado en vacío. Se disuelve el residuo con 60 cc de HCl 4-n/metanol, se le evapora inmediatamente en vacío, se le mezcla luego con acetona, se filtra por succión y se reprecipita varias veces de metanol/acetato de etilo. Se obtiene así el tetraclorhidrato de éster n-hexadecílico de L-lisil-L-lisil-L-lisina, de punto de fusión 275° (descomposición).
- 15.
- 20.

E J E M P L O 13

Los ésteres de aminoácidos obtenidos por los métodos de este invento pueden convertirse en varias formas



de aplicación. Es particularmente ventajoso para este fin usar los ésteres de aminoácido en forma de sus sales de adición de ácido solubles en agua, como los clorhidratos.

Formas de aplicación apropiadas son, por ejemplo:

5. a) solución acuosa (al 0,05%; 0,1%; 1%):
materia activa 0,0,5 o 0,1 o 1 g
agua destilada hasta 100 cc
- b) tintura (al 0,05 % o al 1 %):
10. materia activa 0,05 o 1 g
agua destilada 2 cc
etanol (al 94%) hasta 100 cc
- c) pomada mucilaginosa:
15. materia activa 0,1 g
metilcelulosa 1,2 g
agua destilada hasta 100,0 g



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza

5. nº 12600/63 del 14 de Octubre de 1963.

1. Un procedimiento para la preparación de ésteres de la fórmula general



10. donde R es un grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos 8 átomos de carbono y Ac se toma del grupo constituido por el radical acilo de un ácido alfa-amino-monocarboxílico básico y un radical acilo de un dipéptido o tripéptido que contiene por lo menos una

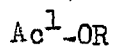
15. mitad de ácido alfa-amino-monocarboxílico básico, y de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque consiste: en esterificar un compuesto de la fórmula general



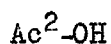
20. donde Ac tiene el significado expuesto antes, o con un derivado reactivo de este alcohol, o bien en N-acilar un éster de la fórmula general



30 1 93



5. donde Ac^1 es el radical acilo de un ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o básico o de un dipéptido cuyos componentes son mitades de ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o básico y R tiene el significado expuesto antes,
- con un compuesto de la fórmula general



10. donde Ac^2 es el radical acilo de un ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o básico o de un dipéptido cuyos componentes son mitades de ácido alfa-amino-monocarboxílico neutro o básico y uno por lo menos de los símbolos Ac^1
15. alfa-amino-monocarboxílico básico,
- o con un derivado reactivo de este compuesto, y en convertir, si se desea, los ésteres obtenidos en sales de adición de ácido.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
20. 1, en el que se usa, como material de partida, lisina o arginina o un dipéptido o tripéptido que contiene lisina o arginina.



30 4283

3. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R es un grupo hidrocarburo alifático que contiene de 8 a 20 átomos de carbono.
4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R es n-octilo, n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo o n-eicosilo.
5. Un procedimiento para la preparación de ésteres.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 36 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de Octubre de 1964

p.a. **JAIMÉ ISERN**

R. P. 