



336403

Case 4-2338

A 61 K oo/uo

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
DE ACIDO AMINOCARBOXILICO", a favor de la firma J.R. GEIGY
A.G., residente en BASILEA (Suiza).

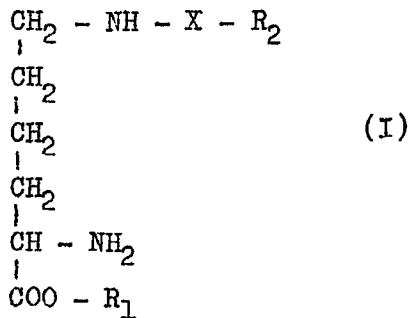
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos ésteres de ácido aminocarboxílico y procedimiento para su preparación .

Los compuestos de la fórmula general I,

5.



10.



336403

en la que

X significa $-\text{COO}-$ o $-\text{CO}-$.

5. R_1 significa un radical hidrocarburo monocicloalifático, saturado de 12 átomos de carbono a lo sumo, así como

10. R_2 significa un radical hidrocarburo de 12 átomos de carbono a lo sumo, sustituido eventualmente mediante halógeno hasta el número atómico 35 y/o un grupo alcoxi inferior, que en caso de que X sea $-\text{COO}-$, no puede ser el radical fenílico o naftílico eventualmente sustituido,

en sus formas DL, D y L, así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, no eran conocidos

15. hasta el presente.

20. Como ahora se ha encontrado, tales compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Muestran, sorprendentemente en la administración peroral, rectal local o parentérica una acción estimulante sobre la variación de la materia del tejido conjuntivo, propiedades anti-lérgicas y una acción estimulante sobre la recuperación en cirugía, que los caracterizan como apropiados para el tratamiento de enfermedades de los tejidos conjuntivos y alergias de diferentes orígenes. La acción recuperadora puede demostrarse asimismo en el eczema de clorodinitrobenceno.

25.

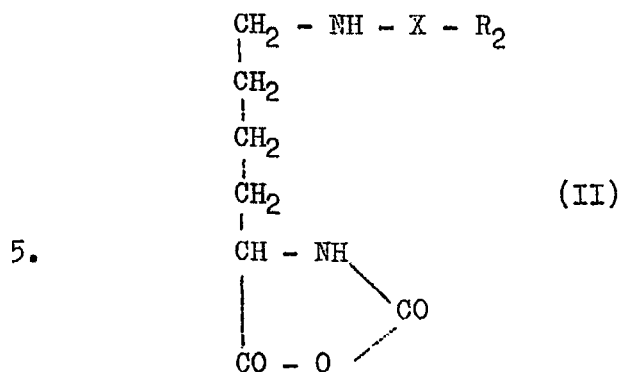


- 3 -

336403

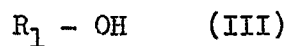
- En los compuestos de la fórmula general I pueden significar R_1 , por ejemplo los grupos ciclopropílico, ciclopropilmetílico, ciclopropiletílico, ciclobutílico, clobutilmetílico, clobutililetílico, ciclopentílico, ciclopentilmetílico, ciclopentiletílico, ciclohexílico, ciclohexilmetílico, ciclohexiletílico, cicloheptílico, cicloheptilmetílico, ciclooctílico o ciclooctilmetílico y R_2 los grupos metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, isobutílico, tercibutílico, pentílico, isopentílico, 1,2-dimetilpropílico, etc., hasta dodecílico, fenílico, bencílico, 2-fenetílico o 1-naftilmetílico y 2-naftilmetílico, en donde los anillos bencénicos pueden estar sustituidos en posición orto, meta y/o para y los anillos naftalínicos en posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 mediante bromo, cloro o fluor, el grupo trifluorometílico, metílico, etílico, metoxi o etoxi.

- Para la preparación, según la invención, de un compuesto de la fórmula general I se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



en la que

10. X y R₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con un alcohol monocicloalifático de la fórmula general III,



en la que

15. R₁ tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y en caso deseado, se transforma el éster obtenido en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. La reacción se realiza de preferencia con ayuda de un
20. ácido mineral fuerte, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico concentrado. Como disolvente se utiliza un alcohol en exceso y/o un disolvente inerte. Disolventes



inertes apropiados son por ejemplo, hidrocarburos, como benceno o tolueno, o flúidos etéreos, como dioxano o éter dietílico.

- Las materias de partida, es decir los anhídridos,
5. de la fórmula general II se describen en la literatura. Se preparan, por ejemplo, al hacer reaccionar una N⁶-acil-N²-benciloxicarbonil-lisina en éter dietílico con cloruro de tionilo. La mezcla reaccional se dispone en el procedimiento según la invención, sin que se aisle el anhídrido.
10. Ejemplos de tales materias de partida son los compuestos de la fórmula general II, en la que el grupo X significa el radical carbonílico o el radical oxicarbonílico (-CO-O-) y el radical R₂ coincide con los grupos, que se enumeran en la fórmula I.
15. Las nuevas materias activas se administran, como las precedentemente citadas, local, peroral, rectal y parentericamente. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales, tolerables farmacéuticamente, de las mismas, se hallan entre 10 y 800 mg para pacientes adultos. For-
20. mas unitarias de dosis, apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen, de preferencia 5-50 mg de una materia activa, según la invención, o una sal no-tóxica de las mismas.
- Bajo sales tolerables farmacéuticamente de las
25. bases utilizables según la invención, son de comprender sales con aquellos ácidos, cuyos aniones son tolerables



- farmacéuticamente en las dosificaciones que entran en consideración, es decir no ejercen acciones tóxicas. Además es ventajoso, cuando las sales a utilizar son bien cristalizables y no higroscópicas o poco higroscópicas. Como
5. sales tolerables farmacéuticamente, pueden entrar en consideración como materias activas, en lugar de las bases libres, por ejemplo las sales con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico,
10. el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxalico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandé-
15. lico y el ácido embónico.

- Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I de los productos intermedios no descritos hasta el presente, sin embargo no deben limitar en ninguna forma
20. el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

5. a) A una suspensión de 31,0 g (75 milimoles) de N^2, N^6 -bis-benciloxicarbonil-L-lisina en 190 cc de éter dietílico absoluto se adiciona a gotas, a -10° , agitando y en el término de una hora, 13,8 cc (192 milimoles) de cloruro de tionilo. La mezcla reaccional se mantiene a 20° durante 30 minutos y luego se calienta a reflujo hasta ebullición durante 4 horas. Con ello se separa por cristalización el anhídrido del ácido N^6 -benciloxicarbonil-L-lisin- N^2 -carboxílico.
10. b) Se enfría con hielo, la suspensión obtenida según a) del anhídrido bruto y se trata en el término de 30 minutos a 10° con 100 g de cicloheptanol, la mezcla se calienta durante 20 minutos a 35° y se deja reposar a 20° durante 16 horas. Para la elaboración, la solución clara se concentra a 20° en vacío y el aceite que permanece se fija en 500 cc de éter dietílico. La solución etérica se extrae diez veces con 40 cc de agua cada vez y la fase orgánica se concentra en vacío para la total eliminación del cicloheptanol excedente. El residuo se fija una vez más en éter dietílico y la solución etérica se extrae de nuevo diez veces con 40 cc de agua cada vez. Los extractos de agua reunidos se neutralizan con 130 cc de solución de
- 15.
- 20.



- bicarbonato sódico al 5% y se extrae la base libre precipitada con éter dietílico. La solución etérica lavada con agua se seca sobre sulfato sódico, se concentra en vacío y se trata con ácido clorhídrico etérico en exceso. El clorhidrato cristaliza tras machacar y decantar con éter dietílico reciente. Para la purificación, el producto bruto se disuelve en 500 cc de cloroformo y para la extracción de un subproducto se sacude cuatro veces con 30 cc de agua cada vez, hasta que los controles cromatográficos en capa delgada de la solución de cloroformo y del extracto acuoso muestra un compuesto puro. (R_f del compuesto puro: 0,92; R_f del subproducto: 0,73; metiletilcetona-piridina-agua (65:5:20)). Luego la solución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico, se concentra en vacío y el residuo se trata con éter dietílico, después de lo cual cristaliza el clorhidrato. El clorhidrato del éster N^6 -benciloxicarbonil-L-lisin-cicloheptílico obtenido se descompone a 96-97°; $[\alpha]_D^{24}$, + 8,7° (c = 1,99 en etanol), $[\alpha]_D^{24}$, + 8,6° (c = 2,00 en agua).
5. 10. 15. 20. Se preparan análogamente el clorhidrato del éster ciclopentílico de la N^6 -isobutoxicarbonil-L-lisina, punto de fusión 95-96° $[\alpha]_D^{22}$, + 4,7° (c = 1,08 en ácido clorhídrico 1-n); $[\alpha]_D^{22}$, + 5,6° (c = 1,08 en metanol).



336403

- 9 -

el clorhidrato del éster ciclohexílico de la N⁶-fenilacetil-L-lisina, punto de fusión 130-131°; $[\alpha]_D^{22}$, + 10,4° (c = 0,95 en metanol); $[\alpha]_D^{22}$, + 9,1° (c = 1,95 en agua).

5. el clorhidrato del éster cicloheptílico de la N⁶-benzoil-L-lisina, punto de fusión 103 - 105°; $[\alpha]_D^{24}$, + 9,5° (c = 1,79 en metanol); $[\alpha]_D^{22}$, + 14,5° (c = 1,79 en agua).

10. el clorhidrato del éster cicloheptílico de la N⁶-(p-clorobenzoil)-L-lisina, punto de fusión 68-71° (descomposición) $[\alpha]_D^{22}$, + 3,1° (c = 2,17 en dimetilformamida); $[\alpha]_D^{23}$, + 8,5° (c = 2,09 en metanol).

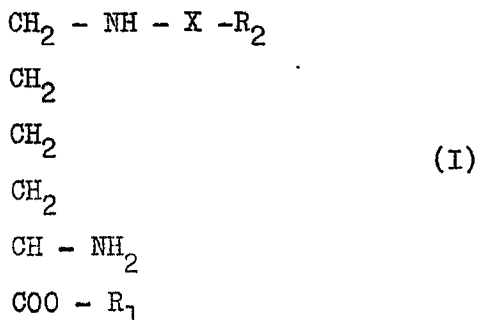
= . =



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 nº 1637/66 del 4 de Febrero de 1966.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácido aminocarboxílico de la fórmula general I,



10.

en la que

X significa -COO- o -CO -,

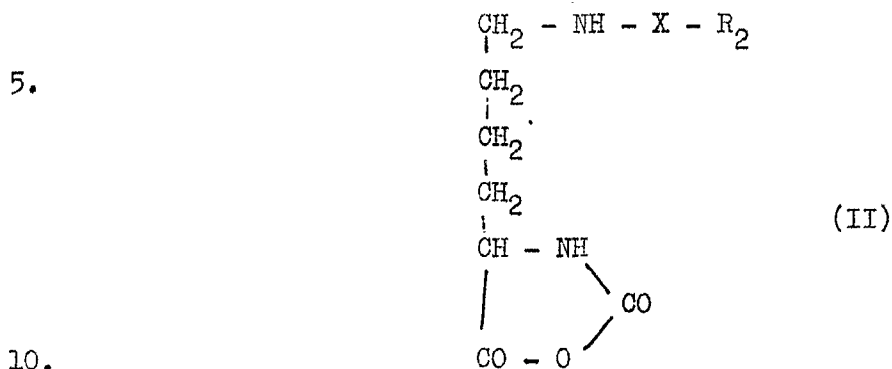
- 15. R₁ significa un radical hidrocarburo monocicloalifático, saturado, de 12 átomos de carbono a lo sumo, así como

R₂ significa a un radical hidrocarburo de 12 átomos de carbono a lo sumo eventualmente substituido mediante halógeno hasta el número atómico 35, y/o un grupo alcoxi inferior que en el caso que X sea -COO- no puede ser el radical

- 20. fenílico o naftílico eventualmente substituido,



en sus formas DL, D y L, así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que X y R₂ tienen la misma significación indicada en la fórmula I,

se hace reaccionar con un alcohol monocicloalifático de la fórmula general III,



en la que R₁ tiene la significación indicada en la fórmula I,

y, en caso de ser necesario, el éster obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

20. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácido aminocarboxílico.




336403

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Febrero 1967

p.a.

JAI ME ISERD

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ