



Case 4-2338 A

336404

336404

A 61 K 00/00

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

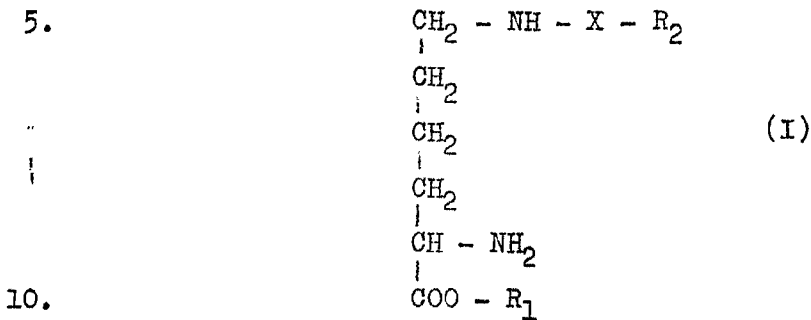
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES DE ACIDO AMINOCARBOXILICO", a favor de la firma J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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,





336404

en la que

X significa -CO-O- o -CO-,

5. R<sub>1</sub> significa un radical hidrocarburo monocicloalifático, saturado de 12 átomos de carbono a lo sumo, así como

10. R<sub>2</sub> 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 -CO-O-, no puede ser el radical fenílico o naftílico eventualmente sustituido,

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



- 3 -

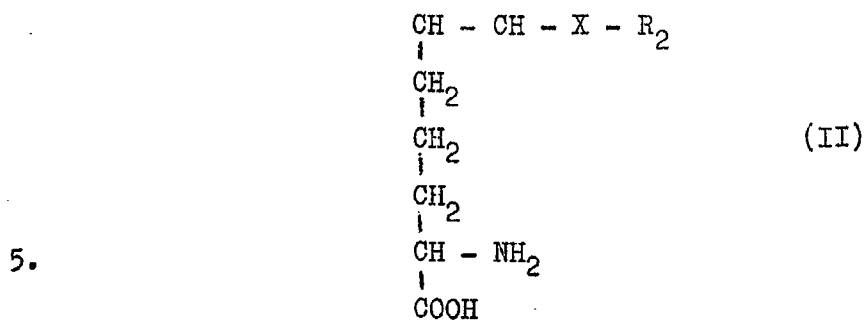
336404

- En los compuestos de la fórmula general I pueden significar  $R_1$ , por ejemplo los grupos ciclopropílico, ciclopropilmetílico, ciclopropiletílico, ciclobutílico, ciclobutilmetílico, ciclobutiletílico, ciclopentílico, ciclopropilmetílico, ciclopropiletílico, 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 transforma un ácido aminocarboxílico



336404



en la que

X y R<sub>2</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10. o un derivado apto para reacción de uno de tales ácidos, en una forma de por sí conocida, en un éster monocicloalifático y en caso deseado se transforma el éster obtenido en una sal de adición de un ácido inorgánico u orgánico.

15. Por ejemplo se hace reacción un ácido de la fórmula general II con un alcohol monocicloalifático de la fórmula general III





en la que

$R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

- Esta reacción de los ácidos carboxílicos libres
5. puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de un ácido mineral, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico concentrado, un ácido sulfónico aromático, como el ácido p-toluen-sulfónico o el ácido bencen sulfónico, y también de cloruro de tionilo o cloruro sulfurílico. Como disolvente se utiliza
10. alcohol en exceso y/o un disolvente inerte. Disolventes inertes apropiados son por ejemplo, hidrocarburos, como benceno o tolueno, así como hidrocarburos clorados, como cloroformo y tetracloruro de carbono. Si en la reacción se separa agua, esta se elimina de preferencia, mediante
15. destilación azeotrópica.

- En lugar de un ácido libre de la fórmula general II puede también hacerse reaccionar un éster inferior, como por ejemplo, el éster metílico o éster etílico, con un alcohol monocicloalifático de la fórmula general III.
20. Esta transesterificación se realiza, de preferencia, en alcohol en exceso en presencia de un catalizador, como por ejemplo, metilato sódico p isopropilato de aluminio.

Como materias de partida de la fórmula general III



son apropiados los alcoholes, cuyo radical  $R_1$  concuerda con los grupos, que se indican a continuación en la fórmula I.

- Según otra variante de este procedimiento según la
5. invención se hace actuar un ácido de la fórmula general II o una sal de uno de tales ácidos sobre un éster apto para reacción de un alcohol monocicloalifático de la fórmula general III. Como tales sales son apropiadas sales alcali-nometálicas, como sales sódicas y potásicas, o sales de
  10. bases orgánicas, como piridina, trietilamina o dicitclohexil-etilamina, y como ésteres aptos para reacción de la fórmula general III, haluros, como bromuros o cloruros, ésteres de ácido carboxílico, como por ejemplo, acetatos, además sulfatos, sulfitos, ésteres de ácido bencensulfónico y de
  15. ácido toluensulfónico. Haluros y sulfatos se hacen reaccio-nar, de preferencia, con las sales citadas y acetatos o sulfitos con los ácidos libres correspondientes de la fór-mula general II. La transformación de los acetatos y sulfi-tos, puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de ácido
  20. bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico o de ácido per-clórico.

- Además puede esterificarse un ácido de la fórmula general II con <sup>un</sup> monocicloalquileno o un monocicloalquilal-  
quileno, que está bisubstituido en un átomo de carbono doble  
25. enlazado. La reacción se realiza, por ejemplo, con ayuda



- 7 - 336404

- de un ácido mineral fuerte, como por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, en un disolvente inerte. Son disolventes apropiados, por ejemplo, hidrocarburos clorados, como cloruro metilénico, alcoholes, como etilenglicol, líquidos etéreos, como dioxano o éter dimetilico de etilenglicol.
- 5.

- Materias apropiadas de la fórmula general II son, por ejemplo, aquellas, cuyo radical  $R_2$  concuerda con los grupos explícitamente enumerados en la fórmula I y cuyo grupo X significa el radical carbonílico u oxicarbo-nílico (-CO-O-).
- 10.

Tales materias de partida se describen en la literatura, como por ejemplo, la  $N^6$ -metoxi-carbonil-lisina o  $N^6$ -acetil-lisina; otras pueden prepararse análogamente.

- Las materias activas se administran, como
15. las precedentemente citadas, local, peroral, rectal y parentéricamente. Las dosis diarias de las bases libres o de las sales de las mismas, tolerables farmacéuticamente, se hallan entre 10 y 800 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis, apropiadas, como grageas,
20. 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 bases utilizables según la invención, son de comprender
25. 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.



- a) 155 cc (1,71 moles) de ciclopentanol se enfrían a  $-10^{\circ}$  y se trata a gotas de  $-10^{\circ}$  a  $-5^{\circ}$  con 12 cc (0,165 moles) de cloruro de tionilo. A esta solución se adiciona en forma de porciones, bajo buena agitación, 36,9 g
5. (0,15 moles) de  $N^6$ -isobutoxi-carbonil-L-lisina y la mezcla se calienta a  $50^{\circ}$  durante 28 horas. En el transcurso de la reacción, va en solución la  $N^6$ -isobutoxi-carbonil-L-lisina. Para la elaboración, se concentra a  $30^{\circ}$  al alto vacío, la solución reaccional parduza, el
10. aceite pardo que permanece se disuelve en 150 cc de agua fría y la solución acuosa se extrae dos veces con 100 cc de éter dietílico cada vez. La fase acuosa se regula a un pH de 8,5 con lejía de sosa 2-n. Con eso se separa 4,2 g de material de partida inalterado, que se elimina por filtración. De lo filtrado claro se extrae la
15. base liberada con éster etílico del ácido acético. El extracto del éster etílico del ácido acético se lava con un poco de agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra en vacío y se trata a  $0^{\circ}$  con 110 cc de ácido clorhídrico etérico 1,21-n y 400 cc de éter dietílico. Se filtra
20. el clorhidrato precipitado, bruto y se le lava con éter dietílico.

Para la purificación total, el clorhidrato del éster ciclopentílico de la  $N^6$ -isobutoxicarbonil-L-lisina obtenido cristaliza todavía dos veces en éster etílico-

25.



336404

co del ácido acético. Punto de fusión 95-96°;  $[\alpha]_D^{22}$  ,  
+ 4,7° (c = 1,08 en ácido clorhídrico l-n);  $[\alpha]_D^{22}$  ,  
+ 5,6° (c = 2,06 en metanol).

El material de partida, la N<sup>6</sup>-isobutoxicarbonil-L-

5. lisina se obtiene, como sigue:

b) Se disuelve 80 g (0,44 moles) de clorhidrato de L-lisina en 640 cc de agua, se adiciona 80 g de carbonato de cobre básico, 2 CuCO<sub>3</sub>, Cu(OH)<sub>2</sub> y la mezcla reaccional se calienta a reflujo hasta ebullición durante 30

10. minutos. Luego el carbonato de cobre en exceso se filtra, lo filtrado azul oscuro se enfría a 0° y se trata, bajo buena agitación, a 0°, en el término de una hora, con 120 g (0,88 moles) de éster isobutílico del ácido clorofórmico.

15. La mezcla reaccional, cuyo pH se mantiene a 7,5-8,0 mediante adición de carbonato sódico sólido, se agita a 0° durante 5 horas. Luego se filtra el complejo de cobre de la N<sup>6</sup>-isobutoxicarbonil-L-lisina, que en el transcurso de la reacción se separa como polvo azul claro,

20. fino, se lo lava con agua, así como con metanol y se le seca en vacío.

Se suspenden 91,0 g del complejo de cobre obtenido en un litro de agua, la suspensión se disuelve con 250 cc de ácido clorhídrico 6-n y la mezcla se enfría en

25. un baño de hielo. Luego se introduce en la solución, duran-



336404

- te 45 minutos, ácido sulfhídrico, el ácido sulfhídrico en exceso se elimina mediante una fuerte corriente de aire, y se filtra el sulfuro de cobre precipitado. El precipitado se lava con agua y el filtrado incoloro se regula a
5. un pH de 6 con amoníaco concentrado. Con ello precipita el producto bruto. Se filtra después de 3 horas de reposo a 0°, se lava a fondo con agua y etanol y se seca en vacío. La N<sup>6</sup>-isobutoxicarbonil-L-lisina obtenida, cristaliza en agua-etanol 1:1, punto de fusión 236-238°
10. bajo descomposición,  $[\alpha]_D^{23}$ , + 17,6° (c = 2,04 en ácido clorhídrico 1-n).

### EJEMPLO 2

- Análogamente al ejemplo 1a) se prepara a partir de N<sup>6</sup>-benciloxicarbonil-L-lisina con cicloheptanol, el
15. clorhidrato del éster cicloheptílico de la N<sup>6</sup>-benciloxie carbonil-L-lisina, descompono a 96-97°;  $[\alpha]_D^{24}$ , + 8,7° (c = 1,99 en etanol),  $[\alpha]_D^{24}$ , + 8,6° (c = 2,00 en agua).

### EJEMPLO 3

- Análogamente al ejemplo 1a) se prepara a partir de
20. la N<sup>6</sup>-fenilacetil-L-lisina con ciclohexanol, el clorhidrato del éster ciclohexílico de la N<sup>6</sup>-fenilacetil-L-lisina.



336404

Punto de fusión 130-131° (en metanol-éster etílico del ácido acético-éster dietílico);  $[\alpha]_D^{22}$ , + 10,4° (c = 0,95 en metanol);  $[\alpha]_D^{22}$ , + 9,1° (c = 1,95 en agua).

EJEMPLO 4

5. Análogamente al ejemplo 1a) se prepara a partir de la N<sup>6</sup>-benzoil-L-lisina y cicloheptanol, el clorhidrato del éster cicloheptílico de la N<sup>6</sup>-benzoil-L-lisina. Punto de fusión 103-105° (descomposición); sinteriza a 95° (en metanol-éster dietílico); higroscópico;  $[\alpha]_D^{22}$ , + 9,5° (c = 1,79 en metanol);  $[\alpha]_D^{22}$ , + 14,5° (c = 1,79 en agua).

EJEMPLO 5

- a) Análogamente al ejemplo 1a) se obtiene a partir de la N<sup>6</sup>-(p-cloro-benzoil)-L-lisina y cicloheptanol, el clorhidrato del éster cicloheptílico de la N<sup>6</sup>-(p-cloro-benzoil)-L-lisina. Punto de fusión 68-71° (descomposición); higroscópico (en metanol-agua);  $[\alpha]_D^{23}$ , + 8,5° (c = 2,09 en metanol);  $[\alpha]_D^{22}$ , + 3,1° (c = 2,17 en dimetilformamida).

La materia de partida, la N<sup>6</sup>-(p-cloro-benzoil)-L-lisina se obtiene como sigue:

20. b) Se adiciona a 18,0 g (0,1 moles) de clorhidrato de L-lisina, que está disuelto en 400 cc de agua, 35,0 g de

336404



- carbonato de cobre básico,  $2 \text{CuCO}_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OH})_2$ , y la mezcla se calienta a reflujo hasta ebullición durante 2 horas. La solución azul obtenida del complejo de lisina de cobre se succiona con carbonato de cobre y este se lava con agua.
5. En lo filtrado se adiciona a gotas a  $5^\circ$  bajo buena agitación y en el término de 10 minutos, 26,2 g (0,15 moles) de cloruro de p-cloro-benzoilo y 150 cc de lejía de sosa 2-n. Luego la mezcla se agita todavía durante una hora a  $20^\circ$ , el complejo de cobre precipitado se mucha y se lava con
10. agua. El polvo, todavía húmedo, se fija en 330 cc de ácido clorhídrico 2-n, la mezcla se calienta a  $40^\circ$ , bajo buena agitación, durante 30 minutos, se enfría a  $20^\circ$  y se filtra. En lo filtrado se introduce ácido sulfhídrico durante 30 minutos. El sulfuro de cobre precipitado de la solución se
15. filtra y se lava con agua. A lo filtrado se adiciona a  $10^\circ$  bajo buena agitación, lejía de sosa 6-n hasta que se eleva el pH a 6. Con ello precipita la  $\text{H}^6$ -(p-cloro-benzoil)-L-lisina. Esta se succiona, se lava con agua, recristaliza en etanol-agua y se seca en vacío a  $60^\circ$ , punto de descom-
20. posición  $255-260^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22}$ , + 23,1° (c = 2,02 en ácido fórmico).

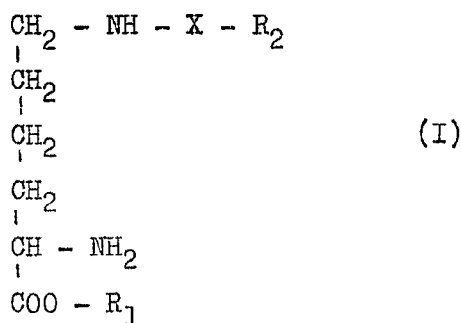


336404

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 Febrero 1966.

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



10.

en la que

X significa -CO-O- o -CO-,

- 15. R<sub>1</sub> significa un radical hidrocarburo monocicloalifático, saturado, de 12 átomos de carbono a lo sumo, así como

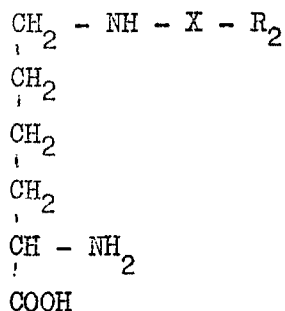
R<sub>2</sub> significa a un radical hidrocarburo de 12 átomos de carbono a lo sumo eventualmente substituido mediante halógeno hasta el número atómico 35, que en el caso que X sea -CO-O- no puede ser el radical fenílico eventualmente substituido,



336404

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

5.



10.

en la que X y R<sub>2</sub> tienen la misma significación indicada en la fórmula I,

o un derivado apto para reacción de uno de tales ácidos se transforma, de manera ya conocida, en un éster monocicloalifático y, si se desea, el éster obtenido se transforma en una

15.

sal de adición de un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta **16** hojas foliadas y ex-

20.

puestas a máquina por una sola cara.



336404

Madrid, a 3 de Febrero 1967

J.R. GEIGY, A.G.

p.a.

**DAIME ISERN**

firmado: JOSÉ RODRIGUEZ