

E 4-2377/2418



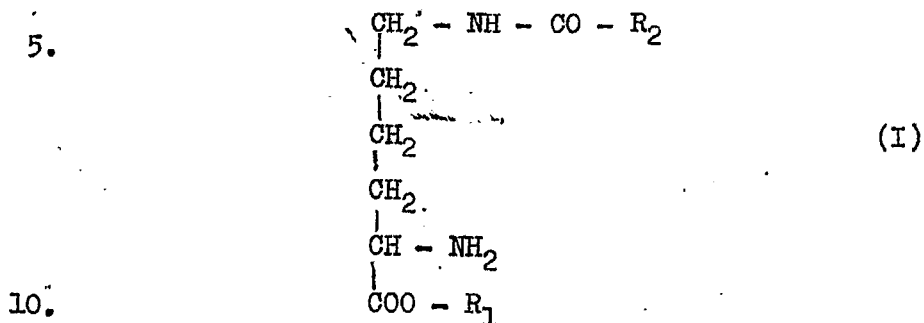
339610

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 suiza J. R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácido aminocarboxílico de la fórmula general I,



BAD ORIGINAL



339610

en la que

- R_1 significa un radical hidrocarburo alifático o aralifático, de 12 átomos de carbono a lo sumo, así como
5. $-CO-R_2$ significa un radical alcanilo con 12 átomos de carbono a lo sumo, un radical p-cloro-benzoilo, fenilacetílico, fenoxiacetílico o fenilmercaptoacetílico.

10. Los compuestos de la fórmula general I, en su forma DL, D y L, así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos son apropiados a causa de sus propiedades antialérgicas y su acción estimulante sobre el metabolismo conjuntivo para el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades conjuntivas y para acelerar la cicatrización.
- 15.

Las acciones farmacológicas citadas se pueden mostrar en ensayos standard, por ejemplo en ratas y cobayos.

20. Agentes apropiados para el tratamiento de alergias y enfermedades conjuntivas de diferente origen, contiene como materia activa, compuestos de la fórmula general I. En esta fórmula, R_1 puede ser como el radical hidrocarburo alifático, por ejemplo el radical metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, isobutílico, tercibutílico,
25. pentílico, isopentílico, 1,2-dimetilpropílico, etc. hasta dodecílico, como radical aralifático, asimismo el grupo bencílico,

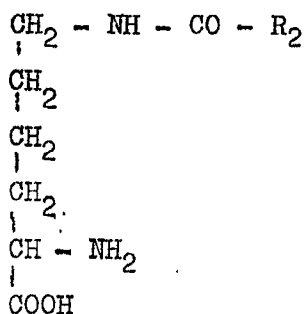


339610

2-feniletílico, 1-naftilmetílico y 2-naftilmetílico.

Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I se transforma del modo de por sí conocido, un ácido aminocarboxílico de la fórmula general II

5.



(II)

10.

en la que

-CO-R₂ tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

o un derivado apto para reacción de uno de tales ácidos, en un éster alifático o aralifático y en caso deseado se transforma el éster obtenido en una sal de adición de un ácido inorgánico u orgánico.

20.

Por ejemplo, se hace reaccionar un ácido de la fórmula general IV o un derivado funcional apto para reacción de uno de tales ácidos con un alcohol alifático o aralifático de la fórmula general III

25.



(III)



339610

en la que

R_1 tiene la significación indicada en la fórmula I.

5. Esta reacción del ácido carboxílico libre puede verificarse, por ejemplo, con ayuda de un ácido mineral, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico concentrado, un ácido sulfónico aromático, como ácido p-toluensulfónico o ácido bencensulfónico, y también con cloruro de tionilo o cloruro sulfurílico. Como disolvente se utiliza alcohol en exceso y/o un disolvente inerte. Disolventes inertes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos, como el benceno o tolueno, así como los hidrocarburos clorados, como el cloroformo y el tetracloruro de carbono. Si en la reacción precipita agua, ésta se elimina de preferencia mediante destilación acootrópica.

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

20. 25. Como materiales de partida de la fórmula general III son apropiados, por ejemplo, aquellos, en los que los radicales R_1 están de acuerdo con los grupos explícitamente relacionados a continuación en la fórmula I.

339610



Según otra variante de este procedimiento 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 alifático o aralifático de la fórmula general III. Como tales sales son apropiadas las sales alcalinas, como las sales sódica y potásica, o sales de bases orgánicas, como piridina, trietilamina o dicitclohexiletilamina, y como ésteres aptos para reacción de alcoholes de la fórmula general III, los haluros, como los bromuros o cloruros, ésteres de ácido carboxílico, como por ejemplo los acetatos, sulfitos, además los sulfatos, los ésteres de ácido benconsulfónico o toluensulfónico. Los haluros y sulfatos se hacen reaccionar de preferencia con las sales citadas y los acetatos o sulfitos con los ácidos libres correspondientes de la fórmula general IV. La transformación de los acetatos y sulfitos puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de ácido benconsulfónico o p-toluensulfónico, o bien de ácido perclórico.

Además puede esterificarse un ácido de la fórmula general II con un alquileno o un arilalquileno, que está disustituido en un carbono doble enlazado. La reacción se realiza por ejemplo, con ayuda de un ácido mineral fuerte, como por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, en un disolvente inerte. Disolventes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos clorados, como el cloruro metilénico, los glicoles, como el etilenglicol, los líquidos etéreos, como el dioxano o el éter dimetílico de etilenglicol.



339610

5. Además puede esterificarse un ácido de la fórmula general II, asimismo con un diazoalcano o un diazoarilalcano. La reacción se realiza de preferencia en un disolvente. Disolventes apropiados son los alcoholes, como por ejemplo el isopropanol o los líquidos etéreos, como el éter dietílico o dioxano. Como ejemplos para los diazoalcanos y diazoarilalcanos se citan el diazometano y el alfa-diazo-tolueno.

10. Materiales de partida apropiados de la fórmula general II son, por ejemplo, aquellos, cuyos radicales $-CO-R_2$ concuerdan con los grupos explícitamente relacionados a continuación de la fórmula I. Pueden prepararse análogamente que la N^6 -acetil-L-lisina descrita en la literatura.

15. Los compuestos, obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, se transforman a continuación, en caso deseado y en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

20. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I, en un disolvente orgánico, como metanol, etanol, éter dietílico, cloroformo o cloruro metilénico, con el ácido deseado como componente de la sal o una solución del mismo y se separa la sal precipitada.

25. Para la utilización, como medicamentos, pueden usarse, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones son admisibles



339610

- farmacéuticamente en las dosificaciones que entran en consideración. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables o no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden entrar en consideración como materias activas, en lugar de las bases libres, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido malóico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fonilacético, el ácido mandólico y el ácido embónico. Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal, parentéricamente o también en forma local.
5.
10.
15.

- Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales aceptadas farmacéuticamente se hallan entre 10 y 800 mg para pacientes adultos con peso normal. Formas unitarias apropiadas de dosis, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 50 mg de una materia activa según la invención o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente. Sin embargo, la materia activa también puede utilizarse localmente, para tratamiento vulnecario, elaborada en bases de pomada.
20.
25.

Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la pre-



339610

paración de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

5.

E J E M P L O 1

10. Se adiciona a gotas bajo agitación y a -10° , 1,04 cc (14,4 milimoles) de cloruro de tionilo a 12 cc de metanol, se adiciona 2,26 gramos (12,0 milimoles) de N⁶-acetil-L-lisina y se deja reposar la mezcla a 20° durante 2 horas y a 50° durante 18 horas.

15. Tras la elaboración, la mezcla reaccional se concentra en vacío y se libera mediante repetidas disoluciones en metanol y concentración en vacío del dióxido de azufre y ácido clorhídrico. Cristaliza el aceite que permanece en metanol-acetona. El clorhidrato del éster metílico de la N⁶-acetil-L-lisina obtenido es muy higroscópico, se derrite a 75° y descompone de 80 a 83° en tubos para fundición; $[\alpha]_D^{23}$, + 17,2^o (c = 2,05 en metanol); $[\alpha]_D^{23}$, + 13,1^o (c = 1,92 en agua).

25. El p-toluensulfonato elaborado en forma usual funde tras recristalización en metanol-éter a 122-123,5^o, bajo descomposición; $[\alpha]_D^{20}$, + 14,7^o (c = 1,99 en metanol); $[\alpha]_D^{21}$ + 11,5^o (c = 2,04 en agua).



339610

EJEMPLO 2

5. A 30 cc de alcohol bencílico se adicionan a gotas bajo
agitación y a -10° , 1,74 cc (24,0 milimoles) de cloruro de tío-
nilo, se añaden 2,26 gramos (12,0 milimoles) de N^6 -acetil-L-
lisina y la mezcla obtenida se mantiene durante 34 horas a 30°
y durante 9 horas a 60° . Para la elaboración se trata la mezcla
10. reaccional con éter dietílico y luego se extrae varias veces
con agua. Se agrega a los extractos de agua reunidos bajo re-
frigeración con hielo 2,5 gramos de carbonato sódico y la base
liberada se extrae con éter dietílico. La solución etérica se
seca sobre sulfato sódico, se concentra en vacío y se trata a
 0° con ácido clorhídrico ln etérico en exceso. El aceite preci-
pitado disuelve y precipita dos veces en éter dietílico absoluto-
15. -metanol y cristaliza en etanol-acetona. El clorhidrato del éster
bencílico de la N^6 -acotil-L-lisina obtenido se descompone a
 $133-134^{\circ}$; $[\alpha]_D^{23}$, $-9,8^{\circ}$ (c = 1,04 en agua), $[\alpha]_D^{23}$, $-2,5^{\circ}$
(c = 1,04 en etanol).

EJEMPLO 3

20. a) A 200 cc (4,94 moles) de metanol enfriado a -10° se
adiciona a gotas a -10° , 18,3 cc (250 milimoles) de cloruro de
tionilo. A la solución obtenida se adiciona bajo buena agita-
ción y a -10° , 27,2 gramos (100 milimoles) de N^6 -octanoil-L-
25. lisina. La mezcla reaccional se sitúa en el término de 1 hora
a temperatura ambiente. Con ello el material de partida va

339610



- totalmente en solución. A continuación la solución reaccional se calienta durante 4 horas a 40° ; luego el metanol se destila en vacío, el residuo oleoso se disuelve varias veces en metanol hasta eliminación total del ácido clorhídrico y dióxido de azufre y el disolvente se destila cada vez de nuevo. El clorhidrato obtenido se disuelve en 20 cc de agua helada y la solución acuosa se regula a un pH de 9,5 con lojía de sosa bajo refrigeración con hielo. La base liberada se extrae con éster etílico del ácido acético, la solución de éster etílico de ácido acético se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Tras eliminación del disolvente en vacío se disuelve el aceite que permanece en 50 cc de metanol y se trata bajo refrigeración de hielo con 35 cc de ácido clorhídrico 3n otórico. Mediante adición de 400 cc de éter dietílico se precipita el clorhidrato del éster metílico de la N^6 -octanoil-L-lisina bruto. Para purificación, el producto bruto cristaliza dos veces en metanol-éster etílico del ácido acético-éter dietílico; punto de fusión $149-150^{\circ}$; $[\alpha]_D^{21}$, $+15,7^{\circ}$ ($c = 2,06$ en metanol); $[\alpha]_D^{21}$, $15,5^{\circ}$ ($c = 1,06$ en agua).
20. b) Análogamente al Ejemplo 3a) se prepara a partir de la N^6 -octanoil-L-lisina con alcohol bencílico, el clorhidrato del éster bencílico de la N^6 -octanoil-L-lisina, punto de fusión $144-145^{\circ}$ (en metanol-éster etílico del ácido acético-éter dietílico); $[\alpha]_D^{22}$, $-5,6^{\circ}$ ($c = 1,57$ en agua).
- 25.

La sustancia de partida del ejemplo 3a) y 3b), la



339610

N⁶-octanoil-L-lisina se obtiene como sigue:

5. c) Una solución de 54,8 gramos (300 milimoles) de clorhidrato de L-lisina en 480 cc de agua se trata con 55 grámos de carbonato de cobre básico ($2\text{CuCO}_3, \text{Cu}(\text{OH})_2$) y se calienta hasta ebullición durante 30 minutos. El carbonato de cobre en exceso se filtra y se lava con 80 cc de agua. La solución de lisinato de cobre de color azul intenso obtenida se enfría a 0° y se trata en forma de gotas en el término de 1 hora de 0 a +3° bajo agitación intensiva con 53,7 gramos (330 milimoles) de cloruro de octanoilo. La mezcla reaccional se agita durante 6 horas a 0° y se mantiene a un pH de 8 a 9 durante la reacción mediante adición a gotas de lejía de sosa 4n. A continuación se filtra en el transcurso de la reacción, el complejo de cobre precipitado de la N⁶-octanoil-L-lisina, se lava bien con agua y acetona y se seca. Para la descuprificación se disuelve el complejo de cobre en 1000 cc de ácido clorhídrico 2n y se hace pasar en la solución durante 1 hora sulfuro de hidrógeno. El sulfuro de hidrógeno en exceso se extrae luego mediante una fuerte corriente de aire. Tras filtrado del sulfuro de cobre precipitado se regula lo filtrado a un pH de 6 con amoníaco concentrado, con lo cual precipita la N⁶-octanoil-L-lisina bruta. Se filtra, se lava con agua y etanol y cristaliza 2 veces en agua-etanol; punto de fusión 259-261° (descomposición); $[\alpha]_D^{22}$, + 17,1° (c = 0,94 en ácido clorhídrico 2n).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



339610

tila acetótricamente a continuación durante la reacción con tetracloruro de carbono.

- Al final de la reacción se elimina el tetracloruro de carbono en vacío y luego se destila el alcohol bencílico
5. al alto vacío. El aceite amarillo que permanece se disuelve en 120 cc de agua enfriada con hielo, la solución se lleva a un pH de 9 bajo refrigeración con hielo con lejía de sosa ln y se extrae en frío 4 veces con 150 cc de éster etílico del ácido acético, cada vez. Los extractos de éster etílico
10. del ácido acético reunidos se lavan 3 veces con 40 cc de agua helada, cada vez y se seca sobre sulfato sódico. Tras eliminación del disolvente en vacío, el aceite que permanece se disuelve en 20 cc de metanol y se trata bajo refrigeración por hielo con 45 cc de ácido clorhídrico 1,2ln ctérico. Me-
15. diante adición de 200 cc de éter dietílico precipita totalmente el clorhidrato del éster bencílico de la N⁶-fenilacetil-L-lisina. Para la purificación cristaliza el clorhidrato bruto en cloroformo-éster etílico del ácido acético-éter dietílico y luego en metanol-éster etílico del ácido acético-éter dietílico,
20. punto de fusión 135-136°; $[\alpha]_D^{22}$, + 4,0° (c = 2,07 en ácido clorhídrico ln).

E J E M P L O 6

25. Análogamente al Ejemplo 5 se obtiene a partir de la N⁶-fenilacetil-L-lisina con butanol secundario, el clorhi-



339610

drato del éster butílico secundario de la N⁶-fenilacetil-L-lisina de punto de fusión 136-137° (en metanol-acetona-éter dietílico); $[\alpha]_D^{22}$, + 14,4° (c = 1,97 en metanol); $[\alpha]_D^{22}$, + 15,4° (c = 1,03 en agua).

5.

E J E M P L O 7

10. a) 250 cc (6,2 moles) de metanol se enfrían a -10° y se trata a -10° en forma de gotas con 18,3 cc (250 milimoles) de cloruro de tionilo. A esta solución se adiciona bajo buena agitación y a -10° (100 milimoles) de N⁶-fenoxiacetil-L-lisina finalmente pulverizada. Se lleva la solución reaccional incoloro clara a temperatura ambiente y se calienta durante 5,5 horas a 40°. Luego la solución reaccional se concentra en vacío. El aceite que permanece se disuelve varias veces en metanol y el disolvente se elimina cada vez en vacío. El clorhidrato oleoso, 15. que permanece, cristaliza en metanol-éster etílico del ácido acético-éter dietílico. Para la purificación se disuelve 30 gramos (90 milimoles) del clorhidrato de éster metílico de la N⁶-fenoxiacetil-L-lisina obtenida a 0° en 100 cc de lejía de 20. sosa 1n. La base libre se extrae con éster etílico del ácido acético bajo refrigeración por hielo, la fase orgánica se lava con agua helada y se seca sobre sulfato sódico. La solución se concentra hasta 50 cc en vacío y el clorhidrato precipita 25. a 0° mediante adición de 35 cc de ácido clorhídrico 2n etérico. Tras cristalizar dos veces en metanol-éster etílico del ácido



339610

acético-éter dietílico funde el clorhidrato de éster metílico de la N⁶-fenoxiacetil-L-lisina a 123-125°; [alfa]_D^{24°}, +13,8° (c = 2,07 en agua); [alfa]_D^{23°}, +16,4° (c = 2,07 en metanol). La sustancia de partida, la N⁶-fenoxiacetil-L-lisina se pre-

5. para como sigue:

b) Una solución de 18,3 gramos (100 milimoles) de clorhidrato de L-lisina en 80 cc de agua se tratan con 18,3 gramos de carbonato de cobre básico (2CuCO₃, Cu(OH)₂) y se calienta hasta ebullición durante 30 minutos. EL carbonato de cobre en exceso se succiona, se lava con agua, la solución azul se enfría a 0°, y se trata en forma de gotas en el término de 3 horas bajo agitación intensiva y a 0° con 25,6 gramos (150 milimoles) de cloruro fenoxiacético. Luego se agita todavía durante 3 horas a 0°. Mediante adición a gotas de lejía de sosa 2n se mantiene el pH durante la reacción de 8,5 a 9. El complejo de cobre precipitado de la N⁶-fenoxiacetil-L-lisina se filtra, se lava bien con agua y acetona y se seca.

20. 30,5 gramos del complejo de cobre finamente pulverizado obtenido, se agregan en una solución hirviente de 29,2 gramos (100 milimoles) de ácido N,N,N',N'-etilendiaminotetraacético en 125 cc de agua y 100 cc de lejía de sosa 2n. Se filtra una pequeña dosis de un subproducto insoluble y lo filtrado se deja enfriar en un baño de hielo. Luego precipita 25. la N⁶-fenoxiacetil-L-lisina incolora. Se filtra, se lava con un poco de agua y etanol y se seca en vacío. Mediante concen-



339610

trado del agua madre se obtiene todavía otra dosis del compuesto. El producto bruto cristaliza en agua-etanol y funde a 230-231° bajo descomposición.

5. EJEMPLO 8

10. a) 9,1 cc (125 milimoles) de cloruro de tionilo se adicionan a gotas a 120 cc (2,96 moles) de metanol, que se enfría a -10°. En esta solución se introduce en forma de porciones bajo buena agitación y a -10°, 14,8 gramos (50 milimoles) de N⁶-fenilmercapto-acetil-L-lisina. La solución reaccional se sitúa a temperatura ambiente y luego se calienta durante 5,5 horas a 40°. Después se elimina el disolvente en vacío y el clorhidrato oleoso se fija repetidas veces en metanol hasta eliminación total del ácido clorhídrico y del dióxido de azufre y el disolvente se destila cada vez. El aceite que permanece se lleva a cristalización mediante tratamiento con 15. éter dietílico. El clorhidrato del éster metílico de la N⁶-fenilmercapto-acetil-L-lisina bruto cristaliza dos veces en metanol-éster etílico del ácido acético-éter dietílico. 20. Punto de fusión 161-163°; $[\alpha]_D^{23}$, +13,5° (c = 2,04 en agua); $[\alpha]_D^{23}$, +14,5° (c = 2,10 en metanol).

La sustancia de partida, la N⁶-fenilmercapto-acetil-L-lisina se obtiene como sigue:

25. b) 84 gramos (460 milimoles) de clorhidrato de L-lisina



339610

- se disuelven en 800 cc de agua, se trata con 84 gramos de carbonato de cobre básico ($2\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$) y se calienta hasta ebullición durante 30 minutos. Tras eliminación del carbonato de cobre inalterado se adiciona a gotas en el término de 3 horas bajo agitación intensiva y a 0°, 128 gramos (690 milimoles) de cloruro fenilmercaptoacetílico hasta solución de lisinato de cobre azul profunda. Por último la mezcla reaccional se agita durante 3 horas a 0°. Durante la reacción se mantiene el pH de 8,5 a 9 mediante adición de lejía de sosa 6n.
10. El complejo de cobre precipitado de la N⁶-fenilmercapto-acetil-L-lisina, como precipitado azul claro, fino, se filtra, se lava con agua y acetona y se seca.

- 110 gramos del complejo de cobre obtenido se suspenden en 1600 cc de agua y 1600 cc de etanol y se trata con una solución de 60 gramos (205 milimoles) de ácido N,N,N',N'-etilendiamin-tetraacético en 200 cc de lejía de sosa 2n. La mezcla se calienta a reflujo hasta ebullición, hasta que se origina una solución clara. Tras filtración se deja enfriar la solución en un baño de hielo. Con ello precipita la N⁶-fenilmercaptoacetil-L-lisina en forma de cristales incoloros. El producto bruto se filtra por succión, se lava con una mezcla de agua-etanol (1:1) y se seca. Mediante concentrado del agua madre puede obtenerse otra dosis del producto bruto.
20. Para la purificación total cristaliza la N⁶-fenilmercapto-acetil-L-lisina en agua-etanol (1:1), punto de fusión 230-232° bajo
- 25.



339610

descomposición; $[\alpha]_D^{23}$, $15,0^\circ$ ($c = 0,98$ en ácido clorhídrico 2n).

EJEMPLO 9

5. a) Se adiciona a gotas a -10° bajo buena agitación, 6,92 cc (96 milimoles) de cloruro de tionilo a 100 cc de metanol absoluto, la solución se trata con 22,8 gramos (80 milimoles) de N^6 -(p-cloro-benzoil)-L-lisina y la mezcla se deja reposar durante 2 horas a 40° y durante 12 horas a 20° . Para la elaboración se concentra la solución reaccional en vacío y se libera de dióxido de azufre y ácido clorhídrico mediante solución reiterada en metanol y concentrada en vacío. El residuo cristaliza tras adición de éter dietílico. Los cristales se succionan, se lavan con éter dietílico y se disuelven en 100 cc de agua. En esta solución precipita a $5-10^\circ$ con 8,5 gramos (80 milimoles) de carbonato sódico en 100 cc de agua, la base libre. Esta se extrae varias veces con éter dietílico. Se lava el extracto etérico repetidamente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El clorhidrato precipita de la solución concentrada con ácido clorhídrico etérico en exceso. El clorhidrato de éster metílico de la N^6 -(p-cloro-benzoil)-L-lisina obtenido recristaliza en metanol/éter dietílico, después de lo cual se descompone a 190° . $[\alpha]_D^{22}$, $+15,1^\circ$ ($c = 2,03$ en metanol); $[\alpha]_D^{22}$, $+17,2^\circ$ ($c = 2,02$ en agua).

339610



El material de partida, la N⁶-(p-cloro-benzoil)-L-lisina, se prepara como sigue:

5. b) Se adiciona a 18,0 gramos (0,1 moles) de clorhidrato de L-lisina, disuelto en 400 cc de agua, 35,0 gramos (0,16 moles) de carbonato de cobre básico, $2 \text{ CuCO}_3, \text{ Cu(OH)}_2$, y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas hasta ebullición. La solución azul, obtenida del complejo de cobre y lisina se succiona del carbonato de cobre y éste se lava con agua. En
10. lo filtrado se adiciona a gotas a 5º bajo buena agitación en el término de 10 minutos, 26,2 gramos (0,15 moles) de cloruro de p-cloro-benzoilo y 150 cc de lejía de sosa 2n. Luego, la mezcla se agita todavía durante una hora a 20º, el complejo de cobre precipitado se filtra por succión y se
15. lava con agua. El polvo todavía húmedo se fija entre 330º cc de ácido clorhídrico 2n, la mezcla se calienta a 40º bajo agitación durante 30 minutos, se enfría a 20º y se filtra. En lo filtrado se hace pasar durante 30 minutos ácido sulfhídrico. El sulfuro de cobre precipitado de la solución se filtra y se lava con agua. Lo filtrado se regula a un pH de 6,
20. a 10º bajo agitación con lejía de sosa 6n. Con esto precipita la N⁶-(p-cloro-benzoil)-L-lisina. Ésta se succiona, se lava con agua, recristaliza en etanol/agua y se seca en vacío a 60º. Punto de descomposición 255-260º. $[\alpha]_D^{22}$, + 23,1º (c = 2,02 en ácido fórmico).
- 25.



339610

EJEMPLO 10

5. Se adiciona a gotas 7,25 cc (100 milimoles) de cloruro de tionilo, a -10° y bajo buena agitación a 175 cc de alcohol bencílico, se adiciona 14,25 gramos (50 milimoles) de la N^6 -(p-cloro-benzoil)-L-lisina obtenida según el Ejemplo 9b), la solución se calienta durante 17 horas a 50° y luego se deja reposar durante 24 horas a 20° . Para la elaboración se libera la solución reaccional mediante concentrado en vacío del deóxido de azufre y del ácido clorhídrico.

10. El residuo se fija en 500 cc de éter dietílico y 200 cc de agua, las dos fases se sacuden y se filtra de un poco de N^6 -(p-cloro-benzoil)-L-lisina precipitada y ésta se lava con agua. La fase etérica separada se extrae 5 veces con

15. 50 cc de agua, cada vez. Luego se regula alcalinamente los extractos de agua reunidos a 5° con 100 cc de solución de carbonato sódico al 5% y la base liberada se extrae con un litro de éter dietílico. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Mediante adición de ácido clorhídrico la etérica precipita

20. el clorhidrato del éster bencílico de la N^6 -(p-cloro-benzoil)-L-lisina, que sinteriza a 180° tras recristalización en metanol/éter dietílico y se descompone a 182 - 184° . $[\alpha]_D^{22}$, $-5,0^{\circ}$ (c = 2,04 en agua); $[\alpha]_D^{22}$, $-4,1^{\circ}$ (c = 2,2 en etanol).



339610

E J E M P L O 11

5. 300 cc de butanol secundario se tratan en forma de gotas a -10° con 19,0 gramos (160 milimoles) de cloruro de tionilo. Luego se adiciona en forma de porciones bajo buena agitación y a 20° , 28,5 gramos (100 milimoles) de la N^6 -(p-cloro-benzoil)-L-lisina obtenida según el ejemplo 9b).
10. La mezcla se calienta durante 70 horas a 50° y a continuación el disolvente se destila en vacío. El residuo se fija para la eliminación del dióxido de azufre y del ácido clorhídrico excedente varias veces en acetona y se destila cada vez en vacío. El residuo se disuelve en 200 cc de agua y la solución se trata bajo refrigeración por hielo con 16 gramos (150 milimoles) de carbonato sódico. La base liberada se extrae con éter dietílico de la fase acuosa. Un poco de la N^6 -(p-cloro-benzoil)-L-lisina inalterada, que precipita de la fase acuosa, se filtra, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Tras el concentrado de la solución en vacío precipita mediante adición de 35 cc de ácido clorhídrico 3n etérico, el clorhidrato del éster butílico secundario de la N^6 -(p-cloro-benzoil)-L-lisina y el mismo cristaliza todavía 2 veces en metanol/éter dietílico, después de lo cual sinteriza a 182° y funde a $183,5-184,5^{\circ}$ bajo descomposición. $[\alpha]_D^{20}$, $+10,3^{\circ}$ (c = 2,07 en metanol); $[\alpha]_D^{20}$, $+16,2^{\circ}$ (c = 2,03 en agua).
15.
20.
25.

339610

EJEMPLO 12

5. 150 cc de dioxano absoluto se tratan a 10° bajo agitación y en forma de gotas con 27,5 gramos (280 milimoles) de ácido sulfúrico concentrado. A ello se adiciona en forma de porciones bajo buena agitación y a 5°, 18,3 gramos (64 milimoles) de la N⁶-(p-cloro-benzoil)-L-lisina obtenida según el ejemplo 9b) y 150 cc (1,59 moles) de isobuteno líquido exento de agua. El recipiente reaccional se cierra herméticamente y se sacude fuertemente durante 20 horas a 10. temperatura ambiente. Luego la mezcla enfriada a 5° se vierte en 165 cc de lejía de sosa 4n enfriada a 0°. La base se extrae de la fase acuosa con éter dietílico, el extracto de éter se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Mediante 15. adición de ácido clorhídrico 2n metanólico se regula la solución etérica a un pH de 5,0 y tras el concentrado del disolvente en vacío mediante adición de éter dietílico, se lleva a cristalización el clorhidrato del éster butírico terciario de la N⁶-(p-cloro-benzoil)-L-lisina. El producto 20. bruto cristaliza todavía dos veces en metanol/éter dietílico, con lo cual sinteriza a 150,5° el clorhidrato puro y funde a 151-152° bajo descomposición. $[\alpha]_D^{21}$, + 17,5° (c = 2,08 en agua); $[\alpha]_D^{21}$, + 13,0° (c = 2,01 en metanol).

EJEMPLO 13

25.

165 cc de alcohol dodecílico se tratan a 25° y en



339610

- forma de gotas con 11,9 gramos (100 milimoles) de cloruro de tioniolo. Luego se adiciona en forma de porciones bajo buena agitación y a 25° 14,3 gramos (50 milimoles) de la N⁶-(p-clorobenzoil)-L-lisina obtenida según el ejemplo 9b). La mezcla
5. se calienta durante 45 horas a 50°. Tras el enfriado precipita mediante adición de 300 cc de éter dietílico, el clorhidrato del éster dodecílico de la N⁶-(p-clorobenzoil)-L-lisina bruto. Para la purificación se suspende el producto bruto en 300 cc de agua y la suspensión se trata bajo refrigeración con hielo con 10 gramos (94 milimoles) de carbonato sódico. La base liberada se extrae con éter dietílico de la solución acuosa. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Tras el concentrado de la solución
10. etérica en vacío precipita, mediante adición de 20 cc de ácido clorhídrico 3n etérico, el clorhidrato. El producto
15. bruto cristaliza todavía dos veces en agua y se seca a 40° en alto vacío, durante 15 horas, después de lo cual se sinteriza a 150° y funde a 150,5-151,5° bajo descomposición. $[\alpha]_D^{22}$, + 5,9° (c = 1,98 en metanol).
- - - - -



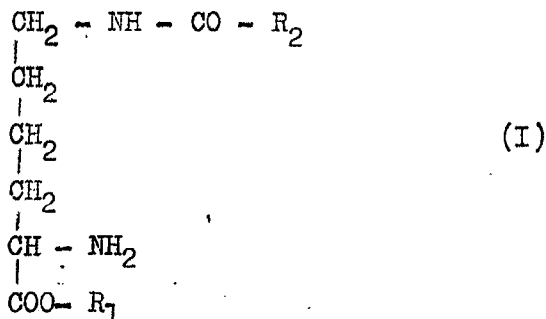
339610

NOTA

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 5875/66 del 22 de Abril de 1966 y 9507/66 del 30 de Junio de 1966, existiendo en ambas unidad de invención.

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

10.



15.

en la que

20.

R_1 significa un radical de hidrocarburo alifático o aralifático, de 12 átomos de carbono a lo sumo, así como

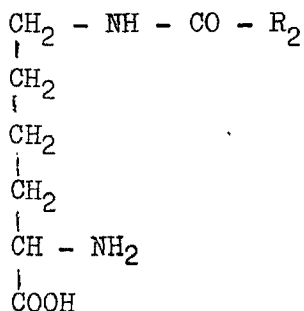


339610

-CO-R₂ significa un radical alcanoilo de 12 átomos de carbono a lo sumo, el radical p-clorobenzoilo, fenilacetílico, fenociacetílico o fenilmercaptoacetílico,

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

10.



en la que

15.

-CO-R₂ tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

o un derivados apto para reacción de uno de tales ácidos, se transforma, en forma de por sí conocida, en un éster alifático o aralifático y, en caso deseado, el éster

20.

obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1,



339610

caracterizado porque un ácido de la fórmula general II, se esterifica con ayuda de un ácido mineral, de un ácido sulfónico aromático, de cloruro de tionilo o de cloruro sulfurílico, en alcohol, en exceso, de la fórmula general III,

5.



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

10. o una mezcla de uno de tales alcoholes con un disolvente inerte.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un éster alquílico inferior de un compuesto de la fórmula general II se transesterifica en presencia de un catalizador, como metilato sódico o propilato alumínico, en alcohol alifático o aralifático, en exceso, de la fórmula general III.

15.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque una sal de un ácido de la fórmula general II se hace reaccionar con un haluro, sulfato o sulfonato de un compuesto de la fórmula general III.

20.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un ácido de la fórmula general II



339610

se hace reaccionar con un acetato o sulfito de un compuesto de la fórmula general III, en caso desecado en presencia de un catalizador, como ácido bencensulfónico o p-toluensulfónico.

5. 6. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un ácido de la fórmula general II se esterifica, con ayuda de un ácido mineral fuerte en un disolvente inerte, con un alquileno o arilalquileno con 12 átomos de carbono a lo sumo, que está disustituido en un carbono doble-enlazado.


7. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un ácido de la fórmula general II se esterifica con un diazoalcano o diazoarilalcano, que tiene 12 átomos de carbono a lo sumo.

15. 8. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácido aminocarboxílico

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Abril de 1967

o.a.


JOSÉ ISERN
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ