



Case E 4-2410⁺

342016

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

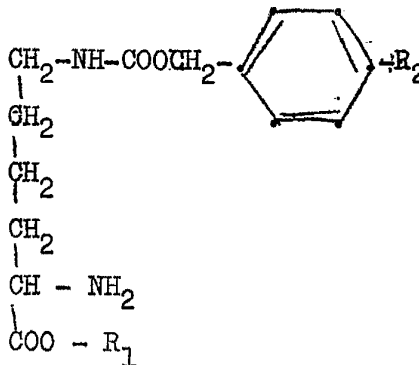
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES DE ACIDO AMINOCARBOXILICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.



10.

POOR
QUALITY



342016

en la que

- R_1 significa un radical hidrocarburo alifático o aralifático, de 12 átomos de carbono a lo sumo, así como
5. R_2 significa un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, el grupo metoxi o trifluormetilico.

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.

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

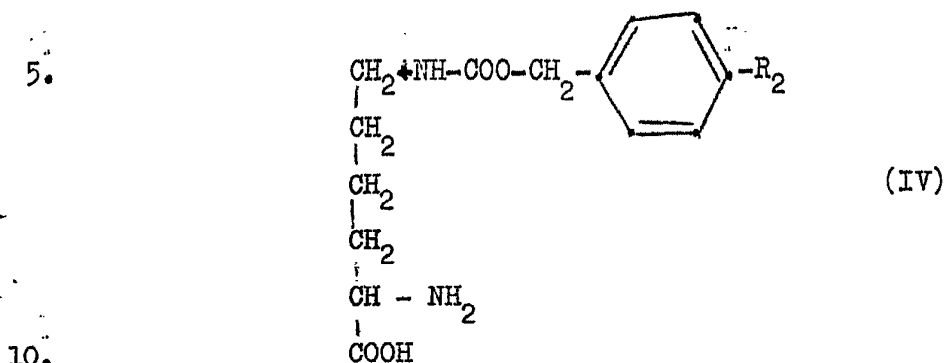
Agentes apropiados para el tratamiento de alergias y enfermedades conjuntivas de diferente origen, contiene como materia activa, compuestos de la fórmula general I,

20. En esta fórmula R_1 , puede ser como radical alifático o aralifático, por ejemplo, los grupos siguientes; el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, túbílico secundario, isobutílico, terciobutílico, pentílico, isopentílico, etc., hasta dodecílico, bencílico,
25. 2-fenotílico, 1-naftilmetílico y 2-naftilmetílico.



342016

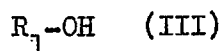
Según el procedimiento de acuerdo con la invención,
para la preparación de un compuesto de la fórmula general
I se transforma del modo de por sí conocido, un ácido
aminocarboxílico de la fórmula general IV



en la que

R_2 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,
o un derivado apto para reacción de uno de tales ácidos,
en un éster alifático o aralifático y en caso deseado se
15. transforma el éster obtenido en una sal de adición de un
ácido inorgánico u orgánico.

Por ejemplo, se hace reaccionar un ácido de la fór-
mula general IV o un derivado funcional apto para reacción
de uno de tales ácidos con un alcohol alifático o aralifá-
20. tico de la fórmula general III



en la que



342016

R_1 tiene la significación indicada en la fórmula I.

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 utilizan alcohol en exceso y/o un disolvente inerte.

5.

Disolventes inertes apropiados son, por ejemplo,

10.

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 azeotrópica.

15.

En lugar de un ácido libre de la fórmula general IV, también puede hacerse reaccionar un éster inferior como por ejemplo, el éster metílico, 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 isopropilato aluminico.

20.

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.

25.

Según otra variante de este procedimiento se hace

342016



- actuar un ácido de la fórmula general IV 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
5. alcalinas, como las sales sódica y potásica, o sales de bases orgánicas, como piridina, trietilamina o dicitclohexilettilamina, y como ésteres aptos para reacción de alcoholes de la fórmula general III, los haluros como los bromuros y cloruros, ésteres de ácido carbo-
10. xílico, como por ejemplo los acetatos, sulfitos, además los sulfatos, los ésteres de ácidos bencensulfónico 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
15. de la fórmula general IV. La transformación de los acetatos de ácido bencensulfónico o p_toluensulfónico, o bien de ácido perclórico.

- Además puede esterificarse un ácido de la fórmula general IV con un alquileno o un arilalquileno, que
20. 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



342016

metilónico, los glicoles, como el etilenglicol, los líquidos etéreos, como el dioxano o el éter dimetílico de etilenglicol.

5. Además puede esterificarse un ácido de la fórmula general IV, asimismo con un diazoalcano o un diazorilalcano. 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 diazorilalcanos se citan el diazometano y el alfa-diazo-tolueno.
- 10.

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

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

Por ejemplo se trata una solución de un compuesto



342016

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.

5. 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 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 málico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico. Las nuevas materias activas se administran por oral, rectal parentéricamente o también en forma local.
10. 15. 20.

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, su-



342016

positorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 50 mg de una materia activa según la invención o de una de sus sales aceptables farmacóticamente.

Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la

5. preparación 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.

10. EJEMPLO 1

- a) 100 cc de metanol enfriado a -10° se tratan a -10° en forma de gotas, con 19,0 g (160 milimoles) de cloruro de tionilo. A esta solución se adiciona en forma de gotas bajo buena agitación y de -5 a -10° , 25,2 g (80 milimoles) de N^6 -(p-cloro-benciloxycarbonil)-L-lisina. Luego la mezcla reaccional se deja a temperatura ambiente. Con ello se origina una solución clara. Tras 5 horas de reposo a temperatura ambiente, la solución reaccional se calienta a 40° durante 4 horas. Luego el disolvente se destila en vacío. El residuo oleoso se fija varias veces en metanol hasta eliminación total del dióxido de azufre y del ácido clorhídrico en exceso y el metanol se destila en vacío. El residuo cris-
- 15.
- 20.



342016

- taliza en metanol-éter dietílico. Para la purificación se disuelve el clorhidrato bruto en 200 cc de agua enfriada en hielo y la solución se trata bajo refrigeración por hielo en 300 cc de solución de carbonato sódico al 5%. La base liberada se extrae con éster etílico del ácido acético en la fase acuosa. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Tras concentrada la solución en vacío, la base libre se transforma en su clorhidrato mediante
10. adición de 25 cc de ácido clorhídrico etérico 4n. El clorhidrato se precipita con 200 cc de éter dietílico, se filtra y lava con éter dietílico. El clorhidrato de éster metílico de N⁶-(p-cloro-benciloxicarbonil)-L-lisina obtenido cristaliza dos veces en metanol-éter
15. dietílico, con lo cual sinteriza a 158,5° y funde bajo descomposición a 159,5-160°. $[\alpha]_D^{23} + 15,6^\circ$ (c = 2,02 en metanol); $[\alpha]_D^{23} + 14,4^\circ$ (c = 2,02 en agua).
20. La N⁶-(p-cloro-benciloxicarbonil)-L-lisina necesaria se prepara como sigue:
- b) Una solución de 54 g (300 milimoles) de clorhidrato de L-lisina en 1200 cc de agua se trata con 105 g de carbonato de cobre básico (2 CuCO₃, Cu(OH)₂) y se calienta hasta ebullición durante una hora. Luego el
25. carbonato de cobre no alterado se filtra y se lava con un



342016

- poco de agua. Lo filtrado azul se enfria a 5° y se trata bajo buena agitación en el término de 60 minutos y en forma de gotas con 92,5 g (450 milimoles) de cloruro p-cloro-benciloxycarbonílico (véase R. Boissonnas y otros, Helv. Chim. Acta 36, 875 (1953)) y 400 cc de lejía de sosa 2n. Durante la adición se mantiene la temperatura entre 5 y 10°. Al final la mezcla reaccional se agita todavía durante 5 horas a 20°. El complejo de cobre precipitado de la N⁶-(p-cloro-benciloxycarbonil)-
5. L-lisina se filtra, se lava bien con agua y se seca en vacío. 34,5 g (50 milimoles) de complejo de cobre, 14,6 g (50 milimoles) de ácido N,N,N',N'-etilendiamino-tetracético, se calienta hasta ebullición en 2250 cc de etanol, 2250 de agua y 50 cc de lejía de sosa 2n
10. hasta que se origina una solución azul, clara. La N⁶-(p-benciloxycarbonil)-L-lisina precipitada tras el enfriado de la solución se filtra y lava con agua. Para la purificación cristaliza el producto bruto en etanol-agua (1:1), después de lo cual funde bajo descomposición a 251-252°. $[\alpha]_D^{23}$, + 23,7° (c= 0,53 en ácido fórmico).
15. 20.



342016

EJEMPLO 2

- Una suspensión de 20 g (64 milimoles) de N⁶-(p-cloro-benciloxicarbonil)-L-lisina en 100 cc de alcohol bencílico y 11,2 g (70,4 milimoles) de ácido bencensulfónico se calienta a 90°, hasta que se origina una solución clara. Se adiciona 200 cc de tetracloruro de carbono, la solución se calienta durante tres horas hasta ebullición y se destila azeotrópicamente el agua precipitada. El volumen de la solución reaccional se mantiene constante mediante adición a gotas de tetracloruro de carbono fresco. Tras concentrar la solución en vacío precipita el sulfonato bencénico del éster bencílico de la N⁶-(p-cloro-benciloxicarbonil)-L-lisina con 300 cc de éter dietílico. Para la purificación se suspende 35 g del producto bruto en 200 cc de agua enfriado con hielo y se trata bajo refrigeración con hielo con 10 g (94 milimoles) de carbonato sódico. La base liberada se extrae de la fase acuosa con éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. La solución se concentra en vacío a un pequeño volumen y se trata con 40 cc de ácido clorhídrico etérico 4n. Con ello se separa por precipitación en forma cristalina el clorhidrato del éster bencílico de la N⁶-(p-cloro-benciloxicarbonil)-L-lisina.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



342016

Para la purificación total cristaliza todavía dos veces en metanol-éter dietílico, punto de fusión 150,5-152° (descomposición). $[\alpha]_D^{22}$, -1,3° (c = 1,95 en metanol); $[\alpha]_D^{22}$, +3,2° (c = 2,08 en dimetilformamida).

5. EJEMPLO 3

- a) 9,6 g (31 milimoles) de N⁶-(p-metoxi-benciloxi-carbonil)-L-lisina finamente pulverizada se suspenden en 300 cc de isopropanol y se trata bajo buena agitación y en forma de gotas con una solución diazometánica eté-rica, hasta que ya no son apreciables en el cromatograma de capa delgada espuelas del material de partida. Luego el diazometano en exceso se destruye con un poco de ácido acético glacial y el disolvente se destila en vacío. El aceite que permanece se disuelve en éter etílico del ácido acético, la solución se filtra mediante tierra de diatomeas y se trata a 0° con 15 cc de ácido clorhídrico etérico 2n. Con ello precipita el clorhidrato del éster metílico de la N⁶-(p-metoxi-benciloxicarbonil)-L-lisina bruto. Se filtra, se lava con éter dietílico y cristaliza hasta purificación dos veces en metanol-éster etílico del ácido acético. Punto de fusión 155-156°. $[\alpha]_D^{23}$, + 15,3° (c = 2,03 en metanol).



342016

La N^6 -(p-metoxi-benciloxicarbonil)-L-lisina necesaria se obtiene como sigue:

- b) 10 g (55 milimoles) de clorhidrato de L-lisina se disuelve en 100 cc de agua, se trata con 10 g de
5. carbonato de cobre básico ($2 \text{CuCO}_3, \text{Cu(OH)}_2$) y se calienta hasta ebullición durante una hora. El carbonato de cobre en exceso se separa. La solución azul del lisinatide cobre se enfría a $+ 2^\circ$, se adiciona 4,4 g
10. (110 milimoles) de óxido magnésico y se trata bajo agitación de $+ 2$ a $+ 5^\circ$ con una solución de 13,7 g
- (66 milimoles) de p-metoxi-benciloxicarbonilacida [véase F. Weygand y K. Hunger. Chem. Ber. 95, 1 (1962)] en 90 cc de dioxano. Luego se agita durante 28 horas a temperatura ambiente. Al final de la reacción, la mezcla
15. muestra un pH de 9,7. Se enfría a 0° y se regula a un pH de 5 mediante adición a gotas de ácido acético 2n. Luego se filtra el complejo de cobre azul claro de la N^6 -(p-metoxi-benciloxicarbonil)-L-lisina, se lava bien con agua y acetona y se seca. Para la descuprificación se
20. calienta hasta ebullición 16,4 g (24 milimoles) de complejo de cobre en una solución de 7,0 g (24 milimoles) de ácido N,N,N',N'-etilendiamino-tetracético en 1500 cc de atanol-agua (1:1) y 24 cc de lejía de sosa 2n, hasta que se origina una solución clara. Al enfriar se separa
25. por cristalización la N^6 -(p-metoxi-benciloxicarbonil)-



342016

L-lisina casi pura. El producto bruto cristaliza en etanol-agua (1:1) y funde luego bajo descomposición a 241-243°. $[\alpha]_D^{23}$, + 4,5° (c = 1,92 en lejía de sosa 2n).

EJEMPLO 4a

5. Análogamente al ejemplo 1 puede prepararse a partir de la N⁶-(p-cloro-benciloxicarbonil)-L-lisina e isopropanol, el clorhidrato del éster isopropílico de la N⁶-(p-cloro-benciloxicarbonil)-L-lisina, punto de fusión 162,5-164,5° (descomposición) en acetona. $[\alpha]_D^{22}$, + 9,9° (c = 2,02 en metanol); $[\alpha]_D^{22}$, + 10,5° (c = 2,03 en agua).
- 10.

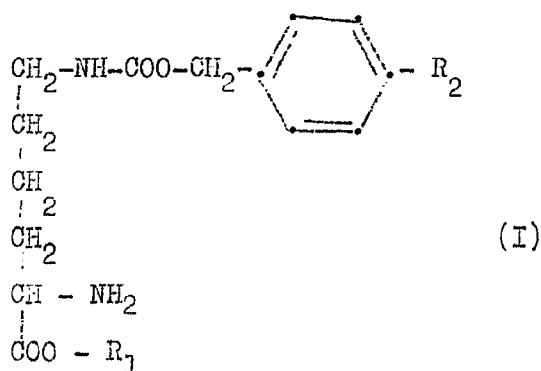


342016

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se de la-
ran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindica-
ciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm.
8902/66 del 20.6.66.

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



10.

en la que

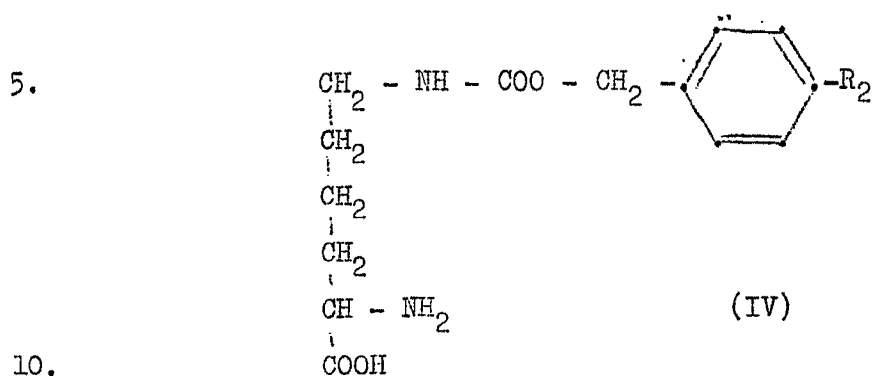
15. R_1 significa un radical hidrocarburo alifático o
aralifático de 12 átomos de carbono a lo sumo
así como,
- R_2 significa un átomo de halógeno hasta el número
atómico 35, el grupo metoxi o el grupo trifluoro-
metílico,
20. en su forma DL, D y L, así como sus sales de adición con

**POOR
QUALITY**



342016

ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se transforma en una manera de por sí conocida, un ácido aminocarboxílico de la fórmula general IV



en la que

R_2 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

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

15.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un ácido de la fórmula general IV se esterifica con ayuda de un ácido mineral, de un ácido sulfónico aromático, de cloruro de tionilo o de cloruro sulfonílico en alcohol en exceso de la fórmula general III

20.



342016



en la que

R_1 tiene la significación indicada
bajo la fórmula I,

5. 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 IV se transesterifica en presencia de un catalizador, como metilato sódico o isopropílico alumínico, en alcohol alifático o aralifático en exceso de la fórmula general III.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque una sal de un ácido de la fórmula general IV se hace reaccionar con un haluro, sulfato o sulfonato de un compuesto de la fórmula general III.
5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un ácido de la fórmula general IV se hace reaccionar con un acetato o sulfito de un compuesto de la fórmula general III, y en caso deseado en presencia de un catalizador como ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico.



342016

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un ácido de la fórmula general IV se esterifica con un áquilo o arilalquilo con 12 átomos de carbono a lo sumo, que esta bisustituido en un carbono doblemente enlazado, con ayuda de ácido mineral fuerte en un disolvente.

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

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Junio de 1967

p.a.

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ