

20



PATENTE DE INVENCION

=====
Case 1474-Spain.
=====

349559

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS
DIPEPTIDOS DE ESTERES ALQUILICOS DEL ACIDO
ASPARTICO".

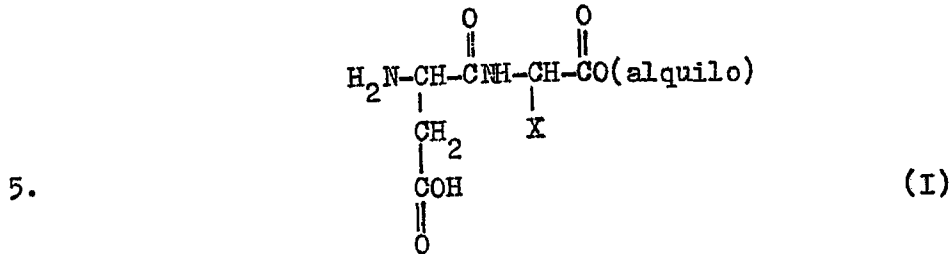
Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana,
residente en : P.O. Box 5110, CHICAGO,
ILLINOIS, 60680, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con
nuevos ésteres alquílicos dipéptidos del ácido
aspártico y con un procedimiento para su prepara-
ción. Más particularmente, los compuestos prepara-
dos mediante esta invención tienen la siguiente

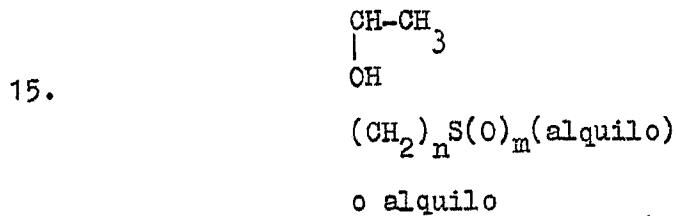
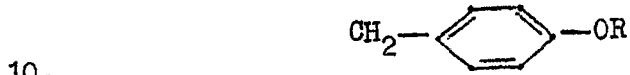
5.



fórmula general:



en la que X es el radical



20.

siendo R hidrógeno o un radical alquilo, m el número entero 0 o 2, n el número entero positivo 1 o 2 y Hal cloro, bromo, flúor o yodo.

25.

Los radicales alquilo simbolizados en la anterior fórmula estructural y más adelante descritos, contienen de 1 a 7 átomos de carbono inclusive y están tipificados por los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y sus isómeros de cadena ramificada.

Los derivados dipéptidos de la presente invención comparten la sorprendente y completamente inesperada propiedad de poseer un sabor dulce. Esta



- propiedad es útil como resultado de la posibilidad de que estos derivados comuniquen su dulzor a una variedad de productos alimenticios. Ejemplos de tales productos alimenticios son las frutas, vegetales, jugos, productos cárnicos, tales como jamón y tocino, productos lácteos edulcorados, productos del huevo, aderezos para ensaladas, helados y sorbetes, gelatinas, glaseados, jarabes, mezclas para tortas y bebidas, tales como refrescos carbonatados y vinos.
- 5.
- 10.

Mediante la siguiente preparación se muestra un ejemplo de una típica soda de naranja edulcorada:

- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Se prepara una provisión de jarabe para embotellarse, mezclando 5,5 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 50% con 150 ml de agua disolviendo 2 g de éster metílico de L-apartil-L-tirosina en dicha solución, añadiendo sucesivamente 7,02 ml de la base aromática anaranjada fabricada por A.E. Illes Company, de Dallas (Texas), denominada Fo-78, y 2,7 g de benzoato sódico y diluyendo esta mezcla a 200 ml con agua. Se transfieren muestras de 29,5 ml de dicho jarabe para embotellarse a frascos de 177 ml y se agregan 110 ml de agua fría del grifo a cada frasco. Luego se añaden a cada uno de éstos 42 ml de agua fría de embotellar cargada (5 volúmenes de dióxido de carbono) para efectuar la carbonatación. Se tapa cada frasco y se mezcla el contenido.

Una comparación de estas últimas muestras



con soda de naranja que contiene una cantidad de sacarosa 50 veces mayor que el citado derivado dipéptido no revela ninguna diferencia apreciable de dulzor.

5. Los presentes agentes edulcorantes dipéptidos son sustancias estables y solubles en agua que pueden utilizarse en una variedad de formas físicas, por ejemplo, como polvos, tabletas, jarabes, etc. También pueden usarse vehículos líquidos o sólidos, tales como agua, glicerol, almidón, sorbitol, sal, ácido cítrico y otras sustancias atóxicas adecuadas.

10. Se ha determinado que la propiedad del dulzor resulta afectada por la estereoquímica de las unidades individuales de aminoácido que comprenden la estructura dipéptida. Los isómeros L-L, por ejemplo, el éster metílico de L-aspartil-L-tirosina, son especialmente dulces. Es, pues, evidente que las mezclas que contienen los isómeros L-L, es decir, DL-DL, L-DL o DL-L, comparten también esa propiedad.

15. Los agentes edulcorantes de la presente invención son particularmente útiles para los diabéticos como sustitutivos del azúcar. Además, carecen del desagradable resabio mostrado por tales edulcorantes sintéticos como la sacarina y el ciclamato. La ausencia de propiedades tóxicas resulta de su derivación de fuentes naturales, es decir los aminoácidos naturales utilizados por el organismo animal en la producción de proteínas esenciales.
- 20.
- 25.
- 30.



- Los compuestos de fórmula(I) se preparan haciendo reaccionar ácido L-aspartico con fosgeno para formar el N-carboxianhídrido del ácido L-aspartico y haciendo reaccionar luego esta última sustancia con un éster amino adecuado. El tiempo y la temperatura no son factores críticos, sino que dependen del disolvente particular empleado. Así, cuando se hace reaccionar el N-carboxianhídrido del ácido L-aspartico, formado por reacción de este ácido con fosgeno, con el éster metílico de L-tirosina, se produce el éster metílico de L-aspartil-L-tirosina.
- 5.
- 10.

- El siguiente ejemplo se ofrece para ilustrar adicionalmente la presente invención, sin carácter limitativo. En este ejemplo, las temperaturas se indican en grados centígrados y las cantidades de materiales en partes en peso, salvo indicación en contrario. Los dobles puntos de fusión observados en el caso de los ésteres dipéptidos resultan de una ciclización catalizada por calor de estas sustancias para producir las correspondientes dicetopiperazinas.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 1 -

- Se agita una suspensión de 1,3 partes de ácido L-aspartico en dioxano anhidro sobre fosgeno a temperatura ambiente durante 30 minutos aproximadamente, hasta que se ha disuelto todo el reactivo. Luego se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida y se purifica la sustancia cristalina resultante por recristalización en acetato
- 25.
- 30.



etílico-éter de petróleo, para proporcionar el N-carboxianhídrido del ácido L-aspártico y del ácido L-2,5-oxazolidindiona-4-acético.

5. Se disuelven en cloruro de metileno 1,6 partes del ácido L-2,5-oxazolidindiona-4-acético anteriormente preparado y se enfrían a -60° . A esta solución se añaden 2 partes de éster metílico de L-tirosina, 10 partes de acetato etílico y 1 parte de trietilamina. Se deja reposar la solución resultante a temperatura ambiente durante 24
10. horas aproximadamente, se retira luego el disolvente por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante es recristalizado en etanol acuoso al que se ha añadido 0,6 partes de ácido acético para proporcionar un compuesto idéntico al
15. producto del ejemplo 2, de nuestra solicitud presentada en la misma fecha como divisional de la presente.

- N O T A -

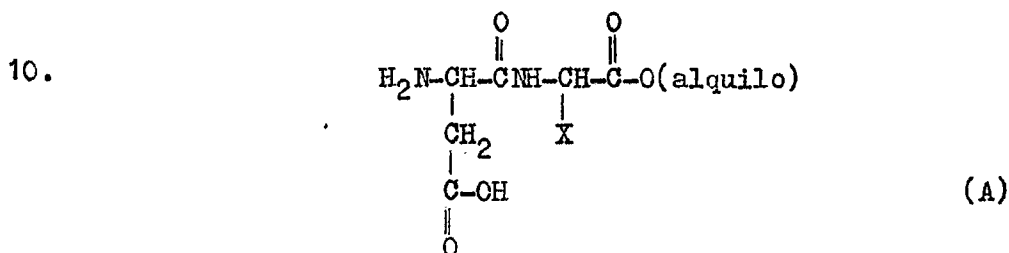
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar
25. que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con fecha 20 de enero de 1967, bajo el N^o Ser. 610.465, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los
30. Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que



constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DIPEPTIDOS DE ESTERES ALQUILICOS DEL

5. ACIDO ASPARTICO"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento de preparación de derivados dipéptidos de ésteres alquílicos del ácido aspártico, de fórmula general:

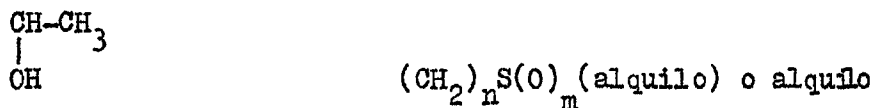


en la que X es un radical elegido del grupo consistente en las fórmulas:

15.

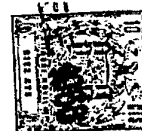


20.

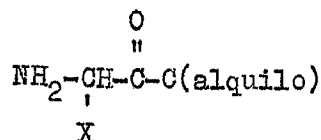


donde ^R es hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono inclusive, m el número entero 0 o 2, n el número entero positivo 1 o 2 y Hal flúor, cloro, bromo o yodo, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido L-aspártico con fosgeno y el ácido 2,5-oxazolidindiona-4-acético resultante, se hace reaccionar con un éster aminoácido de fórmula (C):

25.



- 8 -



en la que X tiene el significado anteriormente indicado.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como productos de partida se emplean el ácido L-aspártico y el éster metílico de L-tirosina.

10. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como productos de partida se emplean el ácido L-aspártico y el éster etílico de L-tirosina.

4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como productos de partida se emplean el ácido aspártico y el éster metílico de L-O-metil-tirosina.

15. 5ª.- Procedimiento de separación de derivados dipépticos de ésteres alquílicos del ácido aspártico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 JUL 1933
G.D. SEARLE & CO.
A. GÓMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Ruiz