



-9 00

372358

372358

SECCION TECNICA
CLASIFICACION... C
CLASE C-07 <i>Ad</i>
SUBCLASE C <i>B</i>

Como divisional de la Patente de Inven-
cion No. 356.488 del 24-7-68.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO. INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY
New Jersey, USA.

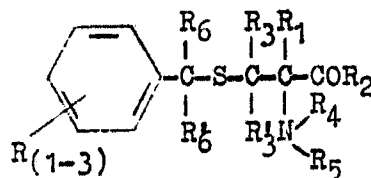
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN DERIVADO DE α -AMINOACIDO".

Prioridades: de las solicitudes de patente estado-
unidenses No. 656.041 del 26 de julio
de 1967 y No. 728.351 del 10 de mayo
de 1968.



1 Este invento se refiere a ciertos β -aralquil-tio-
sustituído- α -aminoácidos y a sus correspondientes ésteres y amidas.

5 Este invento también se refiere a los aldehidos, cetonas y acetales intermedios utilizados en la preparación de estos productos finales, así como a los procedimientos para la preparación de estos diversos compuestos. Más especialmente, el invento se refiere a los mono-, di- y tri-
10 (aralquil)tio-sustituído- α -aminoácidos y a sus derivados y preparaciones farmacéuticas. Todavía más especialmente, este invento se refiere a un método para tratar la inflamación con compuestos de la siguiente fórmula general:



donde

20 R puede ser hidrógeno, mercapto, ciano, alquil(inferior)sulfonilo (metilsulfonilo, propilsulfonilo), alquil(inferior)sulfinilo (metilsulfinilo, propilsulfinilo), alcanilo inferior (acetilo, propionilo), trifluoracetilo, haloalquilo inferior (trifluorometilo, diclorometilo, cloroetilo), sulfamilo, dialquil-
25 (inferior)sulfamilo (dimetilsulfamilo, etilpropil-

372358



1 sulfanilo), carbamilo, dialquil(inferior)carbamilo
(dimetilcarbamilo, etilbutilcarbamilo), hidroxilo,
halógeno (cloro, bromo, flúor), alquil(inferior)tio
5 (metiltio, propiltio, butiltio), alcoxi inferior
(metoxi, etoxi, butoxi, pentoxi), anisilo, fenilo,
nitro, fenetilo, alquilo inferior (metilo, etilo,
propilo, pentilo), metilendioxi, anilino, N-alquil-
(inferior)anilino (N-metilanilino, N-propilanilino,
N-butilanilino), alquil(inferior)fenilo (metilfeni-
10 lo, propilfenilo, pentilfenilo), dialquil(inferior)-
amino (dimetilamino, etilpropilamino, dibutilamino),
ciclohexilo, fenoxi, amino, acilamino, alquil(infe-
rior)amino (metilamino, etilamino, butilamino) o al-
quenilo inferior (1-propenilo, 2-butenilo). El sus-
15 tituyente R puede ir unido a una cualquiera o más
de las posiciones disponibles de una porción fenilo
o naftilo.

R₂ puede ser hidroxilo, alcoxilo inferior (metoxi, eto-
20 xi, butoxi), alquenil(inferior)oxi (prop-2-enoxi,
but-3-enoxi), alquinil(inferior)oxi (prop-1-inoxi,
pent-2-inoxi), ciclopropilmetiloxi, alcoxi(inferior)-
alcoxilo inferior (metoximetoxi, etoxipropoxi, meto-
xibutoxi), polialcoxi(inferior)alcoxilo inferior
(tales como los éteres polialquílicos derivados del
25 sorbitol, manitol u otros alcoholes azúcares conte-

372358



1 niendo hasta 6 átomos de carbono en la cadena básica), dialquil(inferior)aminoalcoxi inferior (dimetilaminoetoxi, dipropilaminopropoxi), piperidinoalcoxi inferior (tal como etoxi, propoxi, pentoxi),
5 1-pirrolidinilalcoxi inferior (tal como etoxi, propoxi, pentoxi), morfolinoalcoxi inferior (tal como etoxi, propoxi, pentoxi), 1-alkuil(inferior)-2-pirrolidinilalcoxi inferior (como los radicales metilmetoxi, etil-propoxi, propil-etoxi o metil-butoxi),
10 1-alkuil(inferior)-2-piperidinilalcoxi inferior (como los radicales metil-metoxi, etil-propoxi, propil-etoxi o metil-butoxi), N'-alkuil(inferior)-N-piperazinilalcoxi inferior (como los radicales metil-metoxi, etil-propoxi, propil-etoxi o metil-butoxi),
15 fenoxi, p-alcanoil(inferior)aminofenoxi (acetamidofenoxi), fenilalcoxi inferior (fenilmetoxi, feniletoxi, 2-fenilpropoxi), carbamilfenoxi, alcoxi(inferior)fenilalcoxi inferior (como los sustituyentes metoxi-etoxi, etoxi-propoxi o etoxi-etoxi),
20 fenilalquenil(inferior)oxi (tal como fenil-etilenoxi, fenil-prop-2-enoxi), tetrahidrofurfuriloxi, dialquil(inferior)aminociclohexiloxi (3-dimetilamino-ciclohexiloxi, 2-etilbutilamino-ciclohexiloxi), amino, alkuil(inferior)amino (metilamino, propilamino, butilamino),
25 dialquil(inferior)amino (metiletilamino,

372358



1 etilpropilamino, dimetilamino), glucosamino, gli-
 cosilamino, alqueni(inferior)amino (prop-2-enami-
 no, but-3-enamino), fenilalquil(inferior)amino
 (fenetilamino, fenilpropilamino), haloanilino (clo-
 5 roanilino, bromoanilino), (1-alquil(inferior)piper-
 ridinil-2)-alquil(inferior)amino (como los grupos
 metil-metilo, metil-etilo, propil-propilo de este
 radical), tetrahidrofurfurilamino, 1,2,5,6-tetra-
 hidropiridino, morfolino, N'-alquil(inferior)-N-
 10 piperazinilo (N-metil, N-propil, N-butil), piper-
 razino, N-fenilpiperazino, piperidino, bencilami-
 no, anilino, alcoxi(inferior)anilino (etoxi, pro-
 poxi, butoxi), cicloalquil(inferior)amino (ciclo-
 butilamino, ciclohexilamino), pirrolidino, N-hidro-
 15 xialquil(inferior)piperazino (N-hidroximetil, N-
 hidroxipropil, N-hidroxipentil), N,N-dialquil(in-
 ferior)carbamilalquil(inferior)amino (tal como di-
 metil, metiletil, propilbutil para el dialquilo in-
 ferior y metilo, etilo, butilo, pentilo para el
 20 alquilo inferior), N,N-dialquil(inferior)aminoal-
 quil(inferior)amino (tal como dimetilo, metiletilo,
 propilbutilo para el dialquilo inferior y metilo,
 etilo, butilo, pentilo para el alquilo inferior),
 1-alquil(inferior)pirrolidino-2-alquil(inferior)-
 25 amino (tal como metilo, etilo, propilo, butilo

372358



1 para los grupos alquilo inferior), N-carbobencil-
 oxialquil(inferior)amino (tal como metilo, etilo,
 butilo para el alquilo inferior); R₂ también pue-
 5 de ser OZ donde Z es un catión (tal como hierro,
 aluminio, magnesio, potasio, sodio y similares)
 y los anhídridos simétricos de los ácidos.

R₃ y R₃ⁱ pueden ser hidrógeno, alquilo inferior (meti-
 lo, etilo, propilo, pentilo, butilo) o fenilo.

R₄ puede ser hidrógeno, alquilo inferior (metilo,
 10 propilo, pentilo, butilo) o fenilo.

R₄ y R₅ pueden ser hidrógeno, alquilo inferior (me-
 tilo, propilo, pentilo, butilo), fenilo o guan-
 ilo cuando R₅ es hidrógeno.

R₆ y R₆ⁱ pueden ser hidrógeno, alquilo inferior (me-
 15 tilo, propilo, butilo), alquenilo inferior (ali-
 lo), fenilo, naftilo, tienilo, piridilo o un feni-
 lo y naftilo sustituidos en los que los sustit-
 yentes pueden ser R₍₁₋₃₎ y R₆ y R₆ⁱ pueden ser
 iguales o diferentes.

20 Los nuevos compuestos de este invento responden a
 la fórmula general A, donde las diversas definiciones son
 las indicadas más arriba con las siguientes limitaciones:

Cuando R₆ y R₆ⁱ son ambos fenilo al mismo tiempo, en
 tonces por lo menos uno de los radicales R, R₁, R₃, R₃ⁱ,
 25 R₄ o R₅ es distinto de hidrógeno y R₂ es el indicado ante-

372358



1 riormente.

5 Cuando R'_6 es fenilo, entonces por lo menos uno de los radicales R_1, R_3, R'_3, R_4, R_5 y R_6 es distinto de hidrógeno cuando R es hidrógeno o alcoxilo y R está monosustituído y R_2 es el indicado anteriormente.

Cuando R'_6 es hidrógeno, entonces por lo menos uno de los radicales R_1, R_3, R'_3, R_4, R_5 y R_6 es distinto de hidrógeno cuando R es hidrógeno, alcoxilo, nitro, halógeno o alquenilo y está monosustituído.

10 Cuando R_4 es alcanilo, por lo menos uno de los radicales R, R_1, R_3, R'_3, R_5 y R_6 es distinto de hidrógeno y R_2 es el indicado anteriormente y R'_6 es hidrógeno.

15 En sus aspectos más preferidos, este invento se dirige a los compuestos del mismo representados por la fórmula A y con los siguientes sustituyentes especialmente preferidos:

- R puede ser hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, metiltio, trifluoracetilo, dimetilcarbamil o metoxi;
- R_1 puede ser hidrógeno, metilo o fenilo;
- 20 R_2 puede ser hidroxilo, etoxi o OM donde M es un ión metálico farmacéuticamente aceptable como sodio, magnesio, calcio, aluminio, cobre, cinc o colina;
- R_3 y R'_3 pueden ser hidrógeno, metilo o fenilo;
- R_4 y R_5 pueden ser hidrógeno, metilo o guanilo; y
- 25 R_6 y R'_6 pueden ser hidrógeno, fenilo, naftilo o fenilo



1 sustituido y R_6 y R'_6 pueden ser iguales o diferen-
tes.

Los aspectos más preferidos de este invento se diri-
gen hacia los compuestos de fórmula A, donde:

5 R puede ser hidrógeno o halógeno;

R_1 puede ser hidrógeno o metilo;

R_2 es hidroxilo;

R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 son hidrógeno; y

10 R_6 y R'_6 pueden ser hidrógeno, fenilo, naftilo o halofe-
nilo, con la condición de que por lo menos uno de los
radicales R , R_1 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 sea distinto de hi-
drógeno cuando R_6 y R'_6 sean ambos fenilo.

Los compuestos representativos de este invento son

los siguientes:

15 S-(3,4-diclorobencil)-L-cisteína

S-(3,4-diclorobencil)- α -metilcisteína

S-(3,4-diclorobencil)- α -fenilcisteína

S-(4,4-dicloro)-tritol-L-cisteína

S-tri-(4-fluorfenil)metil-L-cisteína

20 S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil-DL-cisteína

S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil- α -fenil-DL-cisteína

S-(p-clorofenildifenilmetil)-L-cisteína

S-(α -naftildifenilmetil)-L-cisteína

S-(p-clorofenildifenilmetil)-L-cisteínamida

25 S-(p-clorofenildifenilmetil)-L-cisteína, éster metílico

372358



- 1 S-(2'-tienildifenilmetil)-L-cisteína
S-(4'-piridildifenilmetil)-L-cisteína
S-(α -naftilfenilmetil)-L-cisteína

5 Se ha encontrado que los compuestos de la estructura citada tienen un alto grado de actividad anti-inflamatoria y son eficaces en la prevención e inhibición de la hipersensibilidad demorada. Los compuestos de este invento poseen un grado favorable de actividad y tienen valor en el tratamiento de los desórdenes artríticos y dermatológicos que responden al tratamiento con agentes anti-inflamatorios. Para estos fines, los compuestos pueden ser administrados en tabletas o cápsulas o en otras preparaciones farmacéuticas, dependiendo la dosis más adecuada de la actividad del compuesto particular utilizado y de la
10 gravedad y tipo de infección que se está tratando. Aunque la dosis óptima dependerá del compuesto particular y de la enfermedad que se esté tratando, pueden emplearse útilmente unas dosis orales de 10-5000 mg diarios, pero generalmente se prefieren unas dosis de 50-1000 mg.

20 Los α -aminoácidos de este invento pueden emplearse también en preparaciones farmacéuticas con diversos salicilatos, tal como la aspirina. Estas preparaciones pueden contener de 0,1 a 8,0 g de aspirina y de 0,5 a 10,0 g del compuesto de α -aminoácido. Preferiblemente, estas preparaciones pueden contener alrededor de 250 mg del compues-
25

372358



1 to de α -aminoácido y unos 300 mg de aspirina, junto con
excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo,
diluyentes inertes como carbonato cálcico, carbonato só-
dico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes
5 de granulación y desintegración, por ejemplo almidón de
maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo
almidón, gelatina o acacina; y agentes lubricantes, por
ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco.

Las propiedades anti-reumáticas de la penicilamina
10 han sido descritas en la bibliografía. Todavía no se com-
prende totalmente el mecanismo de acción. De acuerdo con
A. Lorber [Nature, 210, 1235 (18 de Junio de 1966)], la
quelatación con metales divalentes, tal como cobre y la
participación del grupo sulfhidrilo libre en una disocia-
15 ción de intercambio con globulinas inmunes unidas por di-
sulfuro in vivo son dos modos posibles de acción. Es sabi-
do que se prefiere generalmente un grupo sulfhidrilo libre
a los tioéteres como ligandos para formar complejos con
los metales y que los tioéteres son incapaces de formar
20 uniones disulfuro in vivo. Por lo tanto, es inesperado en-
contrar que un cierto número de aralquiltioéteres, de los
que no se sabe que formen metabolitos sulfhidrúlicos in
vivo, poseen realmente una actividad anti-reumática supe-
rior a la de la penicilamina.

25 Por consiguiente, este invento se dirige tanto a los

372358



1 nuevos aralkiltioésteres como a los aralkiltioésteres cono-
cidos que poseen esta inesperada propiedad anti-inflamato-
ria.

5 Los compuestos de este invento existen como racema-
tos o formas ópticamente activas -l o +d. Para los fines de
este invento, los compuestos pueden ser empleados en forma
de racematos o de compuestos ópticamente activos.

Descripción detallada

10 Los α -aminoácidos del presente invento se preparan
adecuadamente por los métodos siguientes:

Método I

A partir de los α -aminonitrilos correspondientes

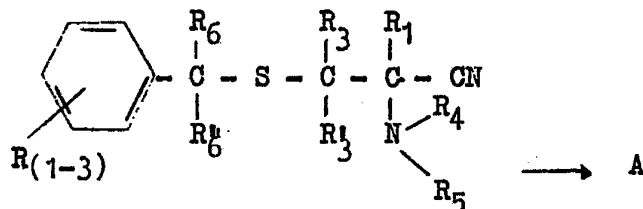
15 Los α -aminonitrilos pueden ser hidrolizados a los
 α -aminoácidos libres deseados. Esta reacción puede llevar-
se a cabo por cualquier reacción de hidrólisis conocida de
los nitrilos, por ejemplo con un ácido en presencia de
20 agua (preferiblemente un ácido mineral), a temperaturas
elevadas (preferiblemente a la temperatura de reflujo del
sistema o en sus proximidades). Puede utilizarse cualquier
ácido orgánico o inorgánico que sea soluble en agua. Son
ácidos representativos de esta clase el ácido clorhídrico,
sulfúrico y similares. La siguiente ecuación ilustra este
método de preparación:

25

372358



1



5

donde R, R₁, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₆ y R'₆ son los definidos anteriormente.

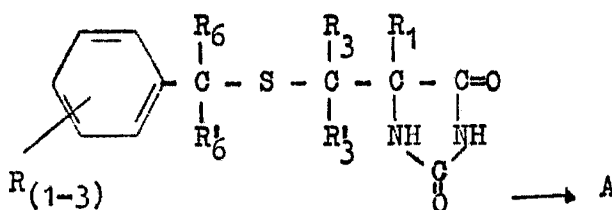
Método II

A partir del derivado de hidantoína correspondiente

10

La hidrólisis de los derivados de hidantoína en condiciones conocidas a α-aminoácidos se realiza con diversos reactivos en medios ácidos o básicos. El tratamiento con la mayor parte de los hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos o con ácidos fuertes, utilizando condiciones de reacción suaves, da los productos deseados. La siguiente ecuación ilustra este método de preparación:

15



20

donde R, R₁, R₃, R'₃, R₆ y R'₆ son los definidos anteriormente y R₄ y R₅ son hidrógeno.

25

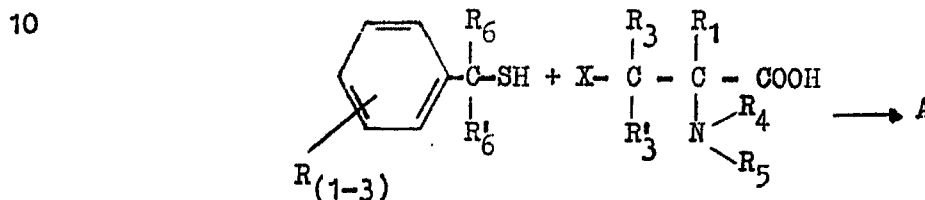
372358



1 Método III

A partir de un bencilmercaptano α -sustituído

Reacción de un bencilmercaptano α -sustituído con el ácido halo- α -aminopropiónico apropiado a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de reflujo del sistema o próxima a ella, en un disolvente (preferiblemente un disolvente polar como DMF, amoníaco líquido, etc.). La siguiente ecuación ilustra este método de preparación:



15 donde R, R₁, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₆ y R'₆ son los definidos anteriormente y X es halógeno.

Método IV

A partir de un haluro de bencilo α -sustituído

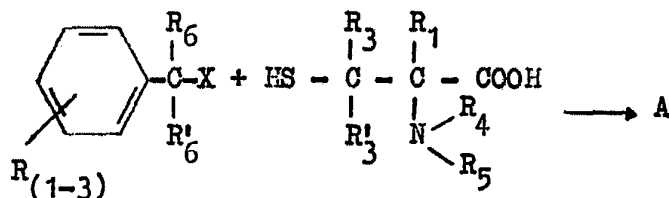
20 Reacción de un haluro de bencilo α -sustituído con la cisteína apropiada a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de reflujo del sistema o próxima a ella, en un disolvente (preferiblemente un disolvente polar como DMF, amoníaco líquido, etc.). La siguiente ecuación ilustra este método de preparación:

25

372358



1



5

donde R, R₁, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₆ y R'₆ son los definidos anteriormente y X es halógeno.

Un método general de preparación de α -tri-(aril)tio-sustituído- α -aminoácidos es condensar un triarilalcohol apropiado con β -mercapto- α -aminoácidos directamente, en presencia de un ácido de Lewis como el eterato de BF₃ en ácido acético glacial a temperaturas elevadas.

Un método conveniente de preparación de un R₁- α -dimetilaminoácido es la reacción del correspondiente α -amino-derivado con formaldehído, en presencia de hidrógeno sobre paladio. Otra posibilidad, cuando se desea un R₁- α -alquilaminoácido, es la reacción de un α -aminoácido apropiado con amoníaco y sodio y trazas de cloruro férrico. El producto así formado se trata con cloruro de p-toluensulfonilo para formar un derivado de α -toluensulfonilaminoácido. Este compuesto se hace reaccionar entonces con una base y un haluro de alquilo, seguido de sodio y amoníaco y un haluro de arilmetilo apropiado para formar el α -aminoácido final deseado con el sustituyente α -alquilo apropiado.

25.

Los racematos pueden ser convertidos en su forma

372358



1 -l o +d por cualquier método convencional, tal como forma-
 ción de una sal del aminoácido racémico con una base o áci-
 do ópticamente activo como la α -fenetilamina o el ácido tar-
 5 tórico. Estas sales ópticamente activas pueden ser separadas
 por cristalización fraccionada y convertidas de nuevo en el
 α -aminoácido ópticamente activo por tratamiento con un áci-
 do o una base.

Un método general de síntesis especialmente útil en
 la preparación de los isómeros ópticamente activos de los
 10 α -aminoácidos es la trans-aminación reductora de un α -ceto
 ácido con una amina ópticamente activa. Este procedimiento
 está descrito con más detalle en J. Org. Chem. 32, 1790-1794
 (1967). Además, el método descrito también puede ser utili-
 zado para preparar el α -aminoácido racémico por trans-amina-
 15 ción reductora de un α -cetoácido con amoníaco. El método des-
 crito en el artículo antes citado emplea paladio sobre car-
 bón como agente reductor; no obstante, debe entenderse que
 pueden emplearse de forma análoga otros agentes químicos re-
 ductores.

20 Los materiales de partida utilizados en estos métodos
 citados pueden ser preparados convenientemente mediante las
 siguientes reacciones.

25

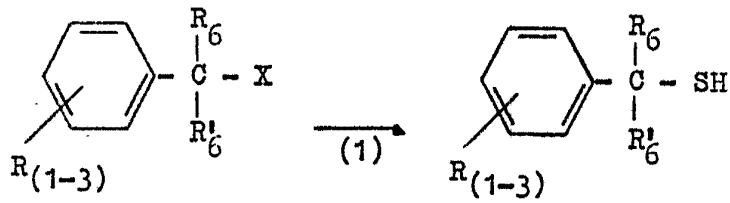
372358



1

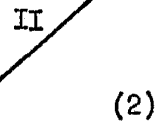
ESQUEMA DE REACCION I

5

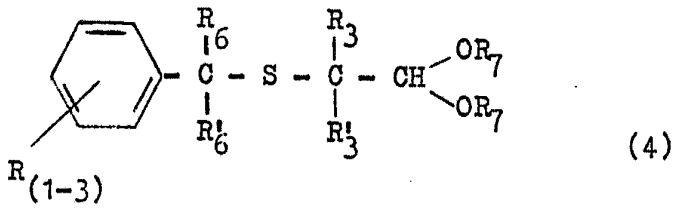


I

10



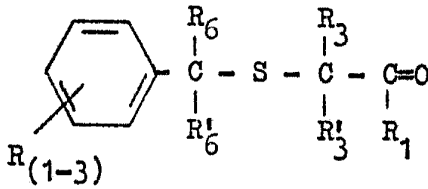
15



III

(3)

20



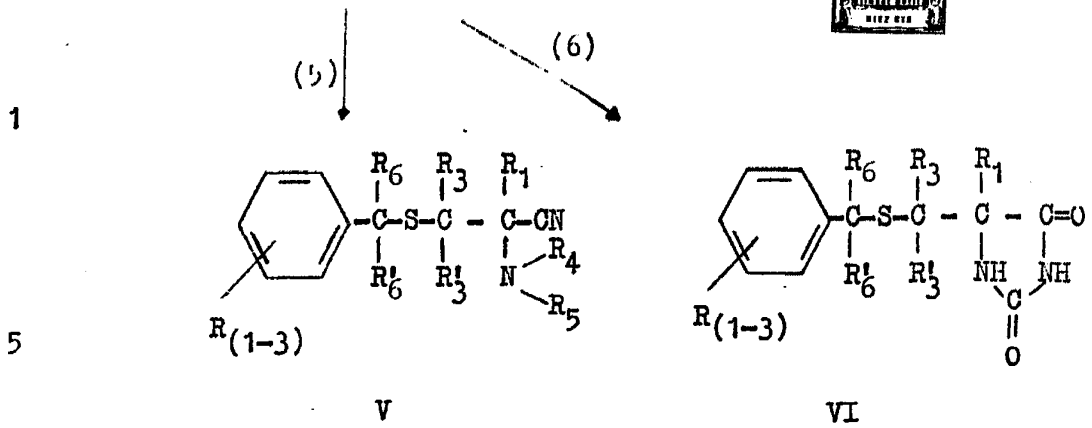
IV

(5)

(6)

25

372358

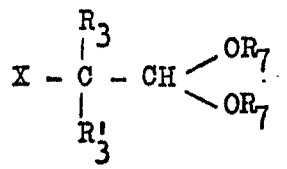


10 donde R, R₁, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₆ y R'₆ son los definidos anteriormente; R₇ es un alquilo inferior, preferiblemente metilo y X es un halógeno, preferiblemente cloro.

Las condiciones de reacción para estas etapas del proceso son las siguientes:

15 Etapa (1) - reacción con sulfuro de hidrógeno en presencia de un hidrosulfuro de metal alcalino o alcalino-térreo (preferiblemente hidrosulfuro sódico) en un disolvente inerte (preferiblemente alcoholes inferiores) a temperaturas elevadas, de preferencia a la temperatura de reflujo del sistema o en sus proximidades;

20 Etapa (2) - reacción con sodio en un alcohol inferior seguida de adición de un haloacetal de fórmula



25 preferiblemente cloroacetal, donde R₇ es metilo y reacción

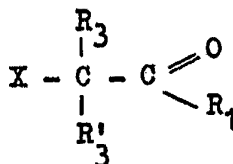


1 a temperaturas elevadas (preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente o próxima a ella);

Etapa (3) - hidrólisis por cualquiera de los métodos conocidos para la conversión de acetales en sus aldehidos correspondientes. Por ejemplo, reacción con un ácido mineral (HCl, H₂SO₄) a temperaturas elevadas (preferiblemente a la temperatura de reflujo de los sistemas o en sus proximidades);

5 R₁ en el compuesto IV así formado debe ser hidrógeno;

Etapa (4) - igual a la Etapa (2), utilizando cantidades equivalentes de cetonas de fórmula



15 en lugar del acetal, donde X es un halógeno (preferiblemente cloro) y R₁ es el definido anteriormente pero distinto de hidrógeno;

Etapa (5) - reacción por el conocido mecanismo de Strecker, tal como reacción con una mezcla de cloruro amónico, un cianuro alcalino y amoniaco, alquil(inferior)aminas (etilamina, butilamina y similares), dialquil(inferior)amina, (dimetilamina, etilpropilamina y similares), fenilamina o fenilalquil(inferior)aminas (fenetilamina, fenilmetilamina) a cualquier temperatura adecuada, preferiblemente a la temperatura ambiente o próxima a ella;

25 Etapa (6) - reacción en condiciones conocidas para la prepa-

372358



1 ración de un compuesto de hidantoína a partir del aldehido
o cetona correspondiente; por ejemplo, reacción en un di-
solvente inerte como los alcanoles inferiores con una mez-
cla de un cianuro alcalino y carbonato amónico, a temperatu-
5 ras elevadas.

Los tritilcarbinoles se preparan fácilmente por hi-
drólisis de los compuestos halogenados correspondientes con
agua o bases diluídas siguiendo las técnicas convencionales.
Los haluros de mono-, di- y triarilmetilo y las halocisteí-
10 nas y mercaptocisteínas son conocidos.

Los compuestos intermedios III, IV, V y VI son com-
puestos nuevos y constituyen un aspecto adicional de este
invento.

Los ésteres de α -aminoácidos deseados pueden ser pre-
15 parados directamente a partir del nitrilo utilizando el al-
cohol adecuado en lugar de agua en el Método I. Por ejemplo,
si se emplea alcohol etílico, se obtiene el éster etílico
de α -aminoácido. Además, si se desea, puede obtenerse direc-
tamente la amida primaria correspondiente a partir del ni-
20 trilo realizando la hidrólisis en agua a temperaturas igua-
les o inferiores a la ambiente.

Alternativamente, los ésteres o amidas deseados de
este invento pueden ser obtenidos por esterificación del
ácido libre correspondiente utilizando el alcohol apropiado
25 para obtener la porción éster deseada o por amidación del



1 éster con la amina apropiada para obtener la función amida
deseada. Pueden emplearse cualesquiera condiciones de reac-
ción conocidas para preparar estos ésteres o amidas como la
5 reacción del α -aminoácido con alcohol en presencia de un
ácido mineral a temperatura elevada o la reacción de un és-
ter de α -aminoácido (por ejemplo un éster alquílico) con
amoniaco o una R_2 -amina apropiada a temperaturas iguales o
inferiores a la ambiente.

Los ésteres y amidas deseados de este invento pueden
10 ser preparados además directamente por los Métodos III y IV.

Otro método conveniente de preparación de un R_1 - α -dime-
tilamino-éster o amida es la reacción del α -amino-derivado
correspondiente con formaldehído en presencia de hidrógeno
sobre paladio, como se prepara el α -dimetilaminoácido.

15 Los compuestos de α -guanidinoaminoácidos de este in-
vento pueden ser preparados haciendo reaccionar el α -amino-
ácido apropiado con sulfato de S-metilisotiourea en presen-
cia de amoniaco.

Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo.

20 EJEMPLO 1
Tri-(m-fluorfenil)metilmercaptano

Sobre una solución de hidrosulfuro sódico preparada
saturando con sulfuro de hidrógeno a la temperatura ambien-
te, se añade una solución de 1,15 g (0,05 moles) de sodio
en 200 cc de isopropanol con 0,05 moles de cloro-tri-(m-
25 fluorfenil)metano frío. La mezcla de reacción se agita a la



- 1 temperatura ambiente durante la noche mientras se hace pasar lentamente sulfuro de hidrógeno a poca velocidad. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 minutos, se enfría, se vierte sobre agua y se extrae bien con cloroformo.
- 5 Los extractos en cloroformo combinados se lavan bien con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Por cromatografía del residuo sobre 1500 g de gel de sílice y elución con éter-éter de petróleo (0-80 %) se obtiene tri-(m-fluorfenil)metilmercaptano.
- 10 (A) Cuando los haluros de triarilmetilo de la siguiente Tabla I se utilizan en lugar del cloro-tri-(m-fluorfenil)metano en el ejemplo anterior, se obtienen los triarilmetilmercaptanos correspondientes.

TABLA I

- 15 cloro-bis-(5-cloro-2-metilmercaptofenil)fenilmetano
cloro-bis-(o-metilmercaptofenil)fenilmetano
cloro-bis-(p-metilmercaptofenil)fenilmetano
cloro-(2,4-dimetoxifenil)difenilmetano
clorodifenil-(p-tolilfenil)metano
- 20 cloro-(p-metilmercaptofenil)difenilmetano
cloro-tri-(5-cloro-2-metilmercaptofenil)metano
cloro-tri-[o-(etilmercapto)fenil] metano
cloro-tri-(2-metil-p-anisil)metano
cloro-tri-(o-metilmercaptofenil)metano
- 25 cloro-tri-(p-metilmercaptofenil)metano

372358



- 1 cloro-tri-(p-fenilfenil)metano
cloro-bis-(2,4-dimetoxifenil)fenilmetano
cloro-bis-(p-nitrofenil)fenilmetano
cloro-(p-clorofenil)difenilmetano
- 5 cloro-(α -naftil)difenilmetano
cloro-(β -naftil)difenilmetano
cloro-(2'-tienil)difenilmetano
cloro-(4'-piridil)difenilmetano
clorodifenil-(fenilfenil)metano
- 10 cloro-(p-nitrofenil)difenilmetano
cloro-(o-fenetilfenil)difenilmetano
cloro-tri-(p-etilfenil)metano
cloro-tri-(p-isobutilfenil)metano
cloro-tri-[p-(p-fenoxianilino)fenil]metano
- 15 cloro-tri-[p-(p-fenilanilino)fenil]metano
cloro-tri-[p-(p-fenilmercaptoanilino)fenil]metano
cloro-tri-(p-propilfenil)metano
bis-(p-bromofenil)cloro-(p-clorofenil)metano
bis-(p-bromofenil)clorofenilmetano
- 20 bis-(p-sec-butilfenil)clorofenilmetano
bis-(p-terc-butilfenil)clorofenilmetano
bis-(p-terc-butilfenil)cloro-m(y o)tolilmetano
bis-(p-terc-butilfenil)cloro-p-tolilmetano
bromo-(o-metoxifenil)-(p-metoxifenil)fenilmetano
- 25 bromo-(4-metoxi-m-tolil)difenilmetano

372358



- 1 bromo-(m-nitrofenil)difenilmetano
(m-bromofenil)-bis-(p-terc-butilfenil)clorometano
(o-bromofenil)clorodifenilmetano
bromo-tri-(4-bifenilil)metano
- 5 bromo-tri-(4'-metil-4-bifenilil)metano
cloro-bis-(m-clorofenil)fenilmetano
cloro-bis-(p-clorofenil)fenilmetano
cloro-bis-(p-difenilaminofenil)fenilmetano
cloro-bis-(m-fluorfenil)fenilmetano
- 10 cloro-bis-(p-fluorfenil)fenilmetano
cloro-bis-(o-metoxifenil)fenilmetano
cloro-bis-(N-metilanilinofenil)fenilmetano
cloro-(m-clorofenil)difenilmetano
cloro-(o-clorofenil)difenilmetano
- 15 cloro-p-cumildifenilmetano
cloro-p-cumil-(p-etilfenil)-p-tolilmetano
cloro-(p-dimetilaminofenil)-(p-difenilaminofenil)fenilmetano
cloro-(p-dimetilaminofenil)-(p-N-metilanilinofenil)fenilmetano
clorodifenil-(p-propilfenil)metano
- 20 clorodifenil-m-tolilmetano
clorodifenil-o-tolilmetano
clorodifenil-2,5-xililmetano
cloro-(o-etilfenil)difenilmetano
cloro-(p-etilfenil)fenil-p-tolilmetano
- 25 cloro-(m-fluorfenil)difenilmetano

372358



- 1 cloro-(o-fluorfenil)difenilmetano
cloro-(p-fluorfenil)difenilmetano
cloro-(p-yodofenil)difenilmetano
cloro-(p-isobutilfenil)difenilmetano
- 5 cloro-(o-metoxifenil)-(p-metoxifenil)fenilmetano
cloro-(3,4-metilendioxfenil)difenilmetano
clorofenil-di-m-tolilmetano
clorofenil-di-o-tolilmetano
cloro-m-tolil-di-p-tolilmetano
- 10 cloro-tri-p-cumilmetano
cloro-trifenilmetano
cloro-tri-(m-clorofenil)metano
cloro-tri-(m-fluorfenil)metano
cloro-tri-(p-fluorfenil)metano
- 15 cloro-tri-(m-metoxifenil)metano
cloro-tri-(p-N-metilanilino)fenilmetano
cloro-tri-(4'-metil-4-bifenilil)metano
cloro-tri-m-tolilmetano
cloro-tri-o-tolilmetano
- 20 cloro-tri-p-tolilmetano
cloro-tri-2,3(2,4-, 2,5- y 3,5-)xililmetano
cloro-tri-3,5-xililmetano
3(y 4)-bifenililclorodifenilmetano
bis-[3(y 4)-bifenilil]clorofenilmetano
- 25 bis-(4-bifenilil)clorofenilmetano

372358



- 1 (p-bromofenil)-bis-(terc-butilfenil)clorometano
cloro-(o-clorofenil)-di-p-tolilmetano
cloro-(p-clorofenil)-di-p-tolilmetano
clorodifenil-p-tolilmetano
5 cloro-(p-nitrofenil)difenilmetano
clorofenil-di-p-tolilmetano
cloro-tri-(p-ciclohexilfenil)metano
cloro-tri-(o-etilfenil)metano
cloro-tri-(p-metoxifenil)metano
10 cloro-tri-(p-clorofenil)metano
cloro-tri-(p-nitrofenil)metano
bromo-bis-(p-metoxifenil)fenilmetano
cloro-(o-clorofenil)-bis-(p-clorofenil)metano
cloro-(p-neopentilfenil)difenilmetano

15 (B) Cuando los haluros de diarilmetilo de la siguiente
Tabla II se emplean en lugar del cloro-tri-(m-fluorfenil)-
metano en el ejemplo anterior, se obtienen los diarilmetil-
mercaptanos correspondientes.

TABLA II

- 20 cloro-(3,4-dimetoxifenil)-(2,4,6-trimetoxifenil)metano
cloro-bis-(p-clorofenil)metano
cloro-bis-(p-fenilfenil)metano
cloro-(m-clorofenil)-fenilmetano
cloro-(α -naftil)fenilmetano
25 cloro-(β -naftil)fenilmetano

372358



- 1 cloro-(p-clorofenil)fenilmetano
cloro-di-p-tolilmetano
cloro-(p-etilfenil)fenilmetano
cloro-(p-fenoxifenil)fenilmetano
5 clorofenil-(p-fenilfenil)metano
clorofenil-m-tolilmetano
bromo-(m-fluorfenil)fenilmetano
bromo-(o-fluorfenil)fenilmetano
cloro-bis-(p-metoxifenil)metano
10 cloro-bis-(2,4,6-trietilfenil)metano
clorodimesitilmetano
clorodifenilmetano
cloro-di-m-tolilmetano
cloro-di-o-tolilmetano
15 cloro-di-2,4-xililmetano
cloro-di-2,6-(3,5)-xililmetano
cloromesitil-o-tolilmetano
cloromesitil-2,6-xililmetano
clorofenil-(2,3,4,6-tetrametilfenil)metano
20 clorofenil-p-tolilmetano
cloro-o-tolil-2,6-xililmetano
bromo-bis-(p-bromofenil)metano
bromo-bis-(p-fluorfenil)metano
bromo-(o-bromofenil)fenilmetano
25 bromo-(p-bromofenil)fenilmetano

372358



- 1 (p-bromofenil)-cloro-(p-clorofenil)metano
(p-bromofenil)clorofenilmetano
bromofenil-p-tolilmetano
bromofenil-2,3(2,4-, 2,5-, 3,4-)xililmetano
- 5 cloro-(p-clorofenil)-(2,4-diclorofenil)metano
cloro-(o-clorofenil)fenilmetano
cloro-(clorofenil)-p-tolilmetano
cloro-[2,4(y 3,4)-diclorofenil]fenilmetano
cloro-(3,4-dietilfenil)fenilmetano
- 10 cloro-(p-yodofenil)fenilmetano
cloromesitilfenilmetano
cloro-(p-nitrofenil)fenilmetano
bromo-di-2,5-xililmetano
cloro-bis-(3,4-dimetoxifenil)metano
- 15 cloro-bis-(p-nitrofenil)metano
cloro-m-cumenilfenilmetano
cloro-o-cumenilfenilmetano
cloro-p-cumenilfenilmetano
cloro-(m-etilfenil)fenilmetano
- 20 cloro-(o-etilfenil)fenilmetano
cloro-(p-fluorfenil)fenilmetano
cloro-(p-hexilfenil)fenilmetano
clorofenil-o-tolilmetano
clorofenil-(3,4,5-trimetilfenil)metano
- 25 clorofenil-2,6-xililmetano

372358



- 1 clorofenil-3,5-xililmetano
cloro-o-tolil-p-tolilmetano
cloro-p-tolil-2,6-xililmetano
cloro-bis-(2,6-dietilfenil)metano
5 cloro-bis-(2,6-di-isopropilfenil)metano
cloro-bis-(o-etilfenil)metano
cloro-o-cumenil-(2,6-diisopropilfenil)metano
cloro-di-o-cumenilmetano
cloro-(2,6-dietilfenil)-(o-etilfenil)metano
10 cloro-(2,6-dietilfenil)fenilmetano
cloro-(2,6-di-isopropilfenil)fenilmetano
cloro-(o-clorofenil)-(p-clorofenil)metano
cloro-bis-(2,4,6-triclorofenil)metano
cloro-(p-clorofenil)-(p-nitrofenil)metano
15 cloro-(p-fluorfenil)-(p-nitrofenil)metano
cloro-(p-metoxifenil)-(p-fenoxifenil)metano
cloro-(p-nitrofenil)-p-tolilmetano
bromo-(o-nitrofenil)fenilmetano.

EJEMPLO 2

20 2- [Tri-(m-fluorfenil)metiltio]-1,1-dimetoxibutano

Sobre una solución de 1,15 g de sodio (0,05 moles) en 100 cc de etanol absoluto que se agita bajo atmósfera de nitrógeno, se agregan 0,05 moles de tri-(m-fluorfenil)metilmercaptano. A continuación se enfría la mezcla de reacción
25 y se le agregan 0,05 moles de 2-cloro-1,1-dimetoxibutano.

372358



1 La mezcla de reacción se calienta lentamente a reflujo y des-
pués se refluje durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reac-
ción, se concentra, se trata con 300 cc de agua y se extrae
bien con cloroformo. Los extractos en cloroformo combinados
5 se lavan bien con agua, se secan sobre sulfato sódico y se
concentran. Por cromatografía del residuo sobre 1500 g de
gel de sílice y elución con éter-éter de petróleo (0-90 %) se
obtiene 2-[tri-(m-fluorfenil)metiltio]-1,1-dimetoxibutano.

(A) Cuando en el procedimiento anterior se sustituye el
10 2-cloro-1,1-dimetoxibutano por los haloacetales de la si-
guiente Tabla I, se obtienen los correspondientes arilmetil-
tioacetales.

TABLA I

- 15 2-bromo-1,1-dimetoxipropano
2-cloro-1,1-dimetoxibutano
2-bromo-1,1-dimetoxi-2-feniletano
2-bromo-1,1-dimetoxi-2-metilpropano
2-bromo-1,1-dimetoxi-2-fenilpropano

(B) Cuando en el procedimiento anterior se sustituye el
20 tri-(m-fluorfenil)metilmercaptano por los triarilmetilmer-
captanos descritos en el Ejemplo 1 o por los diarilmetilmer-
captanos descritos en el Ejemplo 1 o por los bencilmercaptanos
de la siguiente Tabla II, se obtienen los correspondientes
arilmetiltioacetales.

25

372358



1

TABLA II

Los bencilmercaptanos siguientes se preparan a partir del correspondiente haluro siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

5

bencilmercaptano

m-nitrobencilmercaptano

p-nitrobencilmercaptano

o-metilbencilmercaptano

m-metilbencilmercaptano

10

p-metilbencilmercaptano

2,4-dimetilbencilmercaptano

3,4-dimetilbencilmercaptano

o-clorobencilmercaptano

m-clorobencilmercaptano

15

p-clorobencilmercaptano

2,4-diclorobencilmercaptano

3,4-diclorobencilmercaptano

2,4,5-triclorobencilmercaptano

2-cloro-5-nitrobencilmercaptano

20

5-amino-2,4-diclorobencilmercaptano

p-bromobencilmercaptano

o-bromobencilmercaptano

o-aminobencilmercaptano

3-amino-4-metoxibencilmercaptano

25

o-metilaminobencilmercaptano

372358



- 1 p-metoxibencilmercaptano
4-metoxi-3-nitrobencilmercaptano
3,4-dimetoxibencilmercaptano
3,4-metilendioxibencilmercaptano;
5 4-fenilbencilmercaptano
p-cloro- α -fenetilmercaptano
p-trifluormetilbencilmercaptano
p-cianobencilmercaptano
p-dimetilsulfonilbencilmercaptano
10 p-trifluoracetilbencilmercaptano
4-benciloxibencilmercaptano
2-hidroxi-4-nitrobencilmercaptano
2,3,4,5,6-pentafluorbencilmercaptano
2-metilbencilmercaptano
15 3-metilbencilmercaptano
4-metilbencilmercaptano
2,5-dimetilbencilmercaptano
3,4-dimetilbencilmercaptano
3,5-dimetilbencilmercaptano
20 2-nitrobencilmercaptano
4-nitrobencilmercaptano
2-fluorbencilmercaptano
3-fluorbencilmercaptano
4-fluorbencilmercaptano
25 4-bromobencilmercaptano

372358



- 1 4-fenilbencilmercaptano
4-carboxibencilmercaptano
o-metoxibencilmercaptano
m-metoxibencilmercaptano
5 p-metoxibencilmercaptano
2,3-dimetoxibencilmercaptano
3,4-dimetoxibencilmercaptano
 α -naftilbencilmercaptano
 α -naftilmetilmercaptano
10 4-mercaptometil- α -fenilpiridina
2-mercaptometil- α -feniltiofeno
2-mercaptometil- α -fenilpiridina

EJEMPLO 3

- 15 2-[Tri-(m-fluorfenil)metiltio] butiraldehido
Una mezcla de 0,05 moles de 2-[tri-(m-fluorfenil)metiltio]-1,1-dimetoxibutano y 300 cc de ácido sulfúrico 1 N se calienta a reflujo durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla de reacción y se extrae bien con cloroformo. Los extractos en cloroformo combinados se
20 lavan bien con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Por cromatografía del residuo sobre 1600 g de gel de sílice y elución con éter-éter de petróleo (0-90 %) se obtiene 2-[tri-(m-fluorfenil)metiltio]butiraldehido.
25 (A) Cuando el 2-[tri(m-fluorfenil)metiltio]-1,1-dimetoxibutano es sustituido en el procedimiento descrito por los



1 ariltiometilacetales preparados en el Ejemplo 2, se obtie-
nen los arilmetiltioaldehidos correspondientes.

EJEMPLO 4

2-[Tri-(m-fluorfenil)metiltio]butirofenona

5 Cuando se emplea 2-clorobutirofenona en lugar de
2-cloro-1,1-dimetoxibutano en el procedimiento del Ejemplo 2,
se obtiene 2-[tri-(m-fluorfenil)metiltio]butirofenona.

(A) Cuando en el procedimiento anterior se sustituye la
2-clorobutirofenona por las halocetonas de la Tabla I dada a
10 continuación y cuando el tri-(m-fluorfenil)metilmercaptano
del procedimiento anterior se sustituye por los mercaptanos
indicados en el Ejemplo 2, se obtienen las correspondientes
tiocetonas.

TABLA I

15 1-cloro-2-propanona
3-bromo-2-butanona
3-cloro-2-pentanona
1-cloro-1-fenil-2-propanona
1-cloro-2-butanona
20 2-cloro-3-pentanona
4-cloro-3-hexanona
1-bromo-1-fenil-2-butanona
2-cloroacetofenona
2-bromo-2-fenilacetofenona
25 3-cloro-3-metil-2-butanona

372558



1 2-bromo-2-metil-3-pentanona
 2-cloro-2-metilpropiofenona.

EJEMPLO 5

S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-DL-cisteína

5 Durante unos 30 minutos se agregan 40 g (0,10 moles)
de 2-[tri-(m-fluorfenil)metiltio]butiraldehido sobre una
mezcla bien agitada de 11,5 g de cloruro amónico, 10,4 g de
cianuro sódico, 70 ml de solución acuosa concentrada de am
niaco y 40 ml de etanol saturado con amoniaco gaseoso. La
10 agitación se prosigue durante toda la noche a la temperatura
ambiente. Se extrae la mezcla de reacción con éter y la solu
ción etérea se evapora a vacío, dando el correspondiente ami
nonitrilo intermedio como residuo oleoso. El aceite crudo es
hidrolizado calentando a reflujo con 60 ml de ácido clorhí
15 drico concentrado durante 2,5 horas. La solución se evapora
a sequedad, se disuelve el residuo en agua y se ajusta el pH
hasta 6 aproximadamente mediante la adición de solución acuo-
sa concentrada de amoniaco. El precipitado se recoge por fil
tración, se lava bien con agua fría y se cristaliza en agua
20 hirviendo. Al enfriar, se obtiene S-tri-(m-fluorfenil)metil-
β-etil-DL-cisteína.

(A) Cuando el 2-[tri-(m-fluorfenil)metiltio]butiraldehi
do se sustituye en el procedimiento anterior por los aril-
metiltioaldehidos descritos en el Ejemplo 3 o por las aril-
25 metiltiometilcetonas descritas en el Ejemplo 4, se obtienen

372358



1 las S-arilmetilcisteínas correspondientes.

EJEMPLO 6

S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-α-fenil-DL-cisteína

5 Una suspensión de 47,7 g (0,10 moles) de 2-[tri-(m-
fluorfenil)metiltio]butirofenona en 300 ml de etanol abso-
luto se agita a 60° hasta que se disuelve todo el sólido.
Se agrega una solución de 10 g de cianuro potásico en
100 ml de agua con agitación continua, seguida de 60 g de
10 carbonato amónico sólido. La mezcla se agita a 60-70° du-
rante 48 horas. La solución transparente de color amarillo
resultante se vierte sobre unos 400 g de hielo machacado y
la mezcla se acidula cuidadosamente con ácido clorhídrico.
El sólido precipitado se separa por filtración, se lava a
fondo con agua y se seca. Por cristalización en etanol ca-
15 liente se obtiene 5-(α-[tri-(m-fluorfenil)metiltio]propil)-
5-fenilhidantoína.

Una mezcla de la hidantoína junto con 85 g de hidró-
xido bórico (seco) y 700 ml de agua se calienta a reflujo
con agitación durante 7 días. La mezcla caliente se acidu-
20 la cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado para
disolver las sales de bario precipitadas. El producto,
S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-α-fenil-DL-cisteína, es
insoluble en el medio acuoso; después de enfriar, se sepa-
ra por filtración, se lava a fondo con agua y se deja se-
25 car al aire. La purificación del sólido crudo se realiza

372358



1 mediante disolución en caliente, adición de ácido sulfúrico diluido, filtración para separar las impurezas insolubles y reprecipitación mediante la adición gota a gota de solución acuosa concentrada de amoníaco.

5 (A) Cuando la 2-[tri-(m-fluorfenil)metiltio]butirofenona se sustituye en el procedimiento descrito por las tioacetonas preparadas en el Ejemplo 4, se obtienen las S-arilmetilcisteínas correspondientes.

EJEMPLO 7

10 S-(p-clorofenildifenilmetil)-L-cisteína

Sobre una mezcla agitada de 6,05 g (0,05 moles) de L-cisteína en unos 150 ml de amoníaco líquido a reflujo se agregan, en porciones, 15,6 g (0,05 moles) de cloro-(p-clorofenil)difenilmetano. La mezcla de reacción se agita hasta que se produce una solución transparente, en cuyo momento se deja evaporar el amoníaco. A continuación se trata la mezcla con agua y el producto se separa de la solución acuosa y se lava a fondo con una mezcla fría de agua-éter y se filtra. El producto se recoge por filtración (p.f. 160-162°C).

15 (A) Cuando los haluros de triarilmetilo y los haluros de diarilmetilo del Ejemplo 1 se utilizan en lugar del cloro-(p-clorofenil)difenilmetano en el procedimiento anterior, se obtienen las correspondientes cisteínas.

25 (B) Cuando en el procedimiento anterior se emplean en

372358



1 lugar del cloro-(p-clorofenil)difenilmetano los correspon-
dientes haluros de bencilo de los bencilmercaptanos del
Ejemplo 2, se obtienen las cisteínas correspondientes.

(C) Cuando en lugar de la L-cisteína de los Ejemplos
5 7, 7(A) y 7(B) se emplean las cisteínas de la Tabla I, se
obtienen los correspondientes derivados de cisteína.

TABLA I

α -metilcisteína
 β -metilcisteína
10 α, β -dimetilcisteína
 β, β -dimetilcisteína
 α, β, β -trimetilcisteína
 β -etilcisteína
 α -fenilcisteína
15 β -fenilcisteína
 α -metil- β -fenilcisteína
N-etilcisteína
N,N-dimetilcisteína
N-fenilcisteína
20 N-acetilcisteína
N,N-dimetil- β -fenilcisteína
N-guanilcisteína.

(D) Cuando en lugar del halometano sustituido se em-
plea en los procedimientos anteriores cloro-(2-tienil)di-
25 fenilmetano, se preparan las correspondientes (2-tienil)-

372358



1 cisteínas.

EJEMPLO 8

S-(p-clorofenildifenilmetil)-L-cisteína

5 Sobre una mezcla agitada de 8,4 g (0,05 moles) de
ácido β -bromo- α -aminopropiónico en unos 150 ml de amoniaco
líquido a reflujo, se añaden, en porciones, 15,5 g (0,05
moles) de mercapto-(p-clorofenil)difenilmetano. La mezcla
de reacción se agita hasta que se obtiene una solución
transparente, en cuyo momento se deja evaporar el amoniaco.
10 La mezcla se trata después con agua y el producto se separa
de la solución acuosa y se lava a fondo con una mezcla fría
de agua-éter y se filtra. El producto se recoge por filtra
ción (p.f. 160-162°C).

15 (A) Cuando los triarilmetilmercaptos, diarilmetilmer-
captanos y bencilmercaptanos de los Ejemplos 1 y 2 se uti-
lizan en lugar del mercapto-(p-clorofenil)difenilmetano en
el procedimiento anterior, se obtienen los correspondientes
derivados de cisteína.

20 (B) Cuando en lugar del ácido β -bromo- α -aminopropió-
nico de los Ejemplos 8 y 8(A) se emplean los ácidos β -halo-
 α -aminopropiónicos de la siguiente Tabla I, se obtienen los
correspondientes derivados de cisteína.

TABLA I

25 ácido β -cloro- α -dimetilaminopropiónico
ácido β -cloro- α -metil- α -aminopropiónico

372358



- 1 ácido β -bromo- β,β -dietil- α -aminopropiónico
- ácido β -bromo- β -fenil- α -aminopropiónico
- ácido β -bromo- α -fenil- α -aminopropiónico
- ácido β -cloro- α,β -dimetil- α -aminopropiónico
- 5 ácido β -cloro- α -fenil- α -dimetilaminopropiónico
- ácido β -cloro- α -acetamidopropiónico
- ácido β -cloro- α -guanidino propiónico

(C) Cuando en lugar del mercaptometano sustituido se emplea en los procedimientos anteriores mercapto-(4-piridil)difenilmetano, se preparan las correspondientes (4-piridil)cisteínas.

EJEMPLO 9

p-Clorofenildifenilcarbinol

Se calientan a reflujo durante 5 horas 18,7 g de cloro-(p-clorofenil)difenilmetano con 8,3 g de carbonato potásico en 50 ml de agua. La mezcla se evapora a continuación y el residuo se acidula con HCl diluido. Este se extrae después con éter, se seca y se evapora a sequedad.

(A) Cuando en lugar del cloro-(p-clorofenil)difenilmetano se emplean en el procedimiento anterior los haluros de triarilmetilo del Ejemplo 1, se obtienen los correspondientes derivados alcohólicos.

EJEMPLO 10

S-(p-clorofenildifenilmetil)-L-cisteína

Sobre una solución agitada de 2,95 g (0,010 moles) de



1 p-clorofenildifenilcarbinol en 10 ml de ácido acético gla-
cial, se añaden 1,58 g (0,010 moles) de hidrocioruro de
L-cisteína anhidro. La mezcla se calienta a 60°C en un ba-
5 ño de aceite y después se añaden 1,4 ml (10 % de exceso) de
eterato de trifluoruro de boro. La temperatura se eleva a
80-85°C y se permite que prosiga la reacción, con agitación,
durante 45 minutos. Se deja enfriar la mezcla a la tempera-
tura ambiente y después en reposo durante 15 minutos más.

La mezcla de reacción se transfiere a un vaso de pre-
10 cipitados con ayuda de 15 ml de etanol y 5 ml de agua y se
agregan 3 g de acetato sódico anhidro con agitación, tratan-
do finalmente la mezcla con 100 ml de agua lentamente para
precipitar el producto en forma de goma pegajosa de color
amarillo pálido. El líquido que sobrenada se decanta y el
15 residuo se tritura vigorosamente con agua de hielo hasta que
solidifica. El sólido se transfiere a un embudo de vidrio
sinterizado y se lava a fondo suspendiéndolo con agua. Des-
pués de aspirar hasta obtener un producto lo más seco posi-
ble, se lava a fondo con éter. Se obtiene un rendimiento de
20 3,2 g (80 %) de un sólido casi incoloro, homogéneo por cro-
matografía en capa delgada (R_f 0,85; n-butanol-ácido acéti-
co-agua 3:1:1 peso/peso sobre gel de sílice G), p.f. 160-
162°C, desc.

(A) Cuando en el procedimiento anterior se sustituye
25 el p-clorofenildifenilcarbinol por cada uno de los haluros

372358



1 de triarilmetilo del Ejemplo 9, se obtiene la correspondiente cisteína.

EJEMPLO 11

Hidrocloruro del éster metílico de S-tri-(m-fluorfenil)metil-
5 β-etil-DL-cisteína

Sobre 200 ml de metanol anhidro se agregan 44,6 g (0,10 moles) de S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-DL-cisteína. Se pasa una lenta corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso seco mientras se mantiene la mezcla refluendo suavemente con agitación durante 3 horas. La solución resultante se evapora a vacío y el residuo se cristaliza en una mezcla de metanol y éter, dando hidrocloruro del éster metílico de S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-DL-cisteína.

(A) Cuando en el procedimiento antes descrito se sustituye el metanol por un disolvente inerte como dimetoxietano, THF y un alcohol como el etanol, n-propanol, but-2-enol, but-2-inol, ciclopropilmetanol, 2-etilpropanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-hidroximetilpiperidina, 1-hidroxi-etilpirrolidina, 2-hidroxipropilmorfolina, 1-metil-2-hidroximetilpiperidina, N-hidroximetil-N'-etilpiperazina, fenol, p-acetamidofenol, 2-fenilpropanol, 2-carbamilfenol, 2-(p-metoxifenil)propanol, 2-fenilbut-3-enol, tetrahidrofurfural y 2-dimetilaminociclohexanol y la S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-DL-cisteína por las S-arilmetilcisteínas preparadas en los Ejemplos 5-10, se obtienen los correspondien

372758



1 tes hidrocioruros de ésteres de aminoácidos.

EJEMPLO 12

Hidrocioruro de S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil-DL-cis-
teinamida

5 Sobre 250 ml de metanol saturado a 0°C con amoniaco, se añaden 49,6 g (0,10 moles) de hidrocioruro de éster metílico de S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil-DL-cisteína. La solución resultante se deja en reposo durante 4 días a 20°C. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se cris-
10 taliza en una mezcla de alcohol y éter, dando hidrocioruro de S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil-DL-cisteinamida.

(A) Cuando en el procedimiento anterior se sustituye el amoniaco por metilamina, etilamina, propilamina, dime-
tilamina, etilpropilamina, glucosamina, glicosilamina,
15 1-amino-but-3-eno, 2-fenilpropilamina, 2-cloroanilina, 3-bromoanilina, 1-metil-2-aminoetilpiperidina, tetrahidro-
furilamina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, morfolina, N-metil-
piperazina, piperazina, N-fenilpiperazina, piperidina, ben-
cilamina, anilina, 2-metoxianilina, ciclohexilamina, pirro-
20 lidina, N-hidroxietilpiperazina, 2-dimetilcarbamilpropil-
amina, 3-dietilaminopropilamina, 1-metil-2-aminometilpirro-
lidina, carbobencilloxietilamina, o dibutilamina y el hidro-
cloruro de éster metílico de S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -
etil-DL-cisteína por los hidrocioruros de éster alquílico
25 de aminoácidos descritos en el Ejemplo 11, se obtienen los

372358



1 correspondientes derivados amínicos.

EJEMPLO 13

S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-N,N-dimetil-DL-cisteína

5 Una mezcla de 11,1 g (0,025 moles) de S-tri-(m-fluor-
fenil)metil-β-etil-DL-cisteína y 9,0 ml de solución acuosa
al 40 % de formaldehído en 200 ml de agua se hidrogena en
presencia de 11 g de paladio en carbón al 10 %; la canti-
dad teórica de hidrógeno se absorbe cuando se agita durante
10 toda la noche a la temperatura ambiente. Se separa el cata-
lizador por filtración y el filtrado se evapora a vacío. El
residuo se recoge en acetona hirviendo depositándose al en-
friar S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-N,N-dimetil-DL-cis-
teína.

15 (A) Cuando en el procedimiento descrito se sustituye
la S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-DL-cisteína por las
S-arilmetilcisteínas preparadas en los Ejemplos 5-10, se
obtienen los correspondientes N,N-dimetil derivados.

EJEMPLO 14

Acido α-guanidino-β- S-tri(m-fluorfenil)metiltio valérico

20 Una solución de 26,7 g (0,06 moles) de S-tri-(m-fluor-
fenil)metil-β-etil-DL-cisteína en 100 ml de agua y 30 ml
de amoniaco acuoso concentrado se trata con 27,8 g (0,10 mo-
les) de sulfato de S-metilisotiourea, agregada en pequeñas
porciones con intensa agitación durante unos 30 minutos. La
25 solución resultante se agita durante 20 horas a la tempera-

372358



1 tura ambiente. El producto cristalizado se recoge después
de enfriar por completo la mezcla de reacción y se lava con
agua y alcohol. Por cristalización en una mezcla de agua y
alcohol se obtiene ácido α -guanidino- β -[S-tri-(m-fluorfenil)-
5 metiltio]valérico puro.

(A) Cuando la S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil-DL-
cisteína del ejemplo anterior se sustituye por cualquiera
de las S-arilmetilcisteínas en las que $R_{\alpha} = H$, preparadas
en los Ejemplos 5 a 10, se obtienen los ácidos α -guanidino-
10 β -(S-arilmetiltio)carboxílico correspondientes.

EJEMPLO 15

S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil-N-metil-DL-cisteína

I. Di-p-toluensulfonil- β -etil-DL-cistina

Sobre una solución de 0,05 moles de S-tri-(m-fluor-
15 fenil)metil- β -etil-DL-cisteína en 400 ml de amoniaco líquido
se añaden pequeños trozos de sodio metálico, lentamente
y con agitación, hasta que aparece un color azul permanente.
El color se hace desaparecer justamente con cloruro amónico
y después se añade una cantidad adicional de cloruro amóni-
co, equivalente a la cantidad de sodio utilizado. La mezcla
20 de reacción se deja en reposo durante la noche para permi-
tir la evaporación del amoniaco. El residuo se disuelve en
agua y la solución se extrae a fondo con éter. El pH de la
fase acuosa se ajusta a 8 aproximadamente, se agregan unas
25 trazas de cloruro férrico y la solución se airea durante la

372358



1 noche. Después se ajusta el pH a 6 y la solución se evapora hasta pequeño volumen con lo que cristaliza β -etil-DL-cistina.

5 Una solución de 14,8 g (0,05 moles) de β -etil-DL-cistina en 100 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico se agita intensamente mientras se agrega una solución de 38 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 100 ml de éter en 10 porciones a intervalos de 15 minutos; cada porción va precedida de la adición de 10 ml de solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Cuando la adición es completa, la mezcla se agita durante 30 minutos más. Se separa la capa etérea y la capa acuosa se extrae con 100 ml de éter limpio. El éter disuelto se separa de la fase acuosa calentando y después la solución ligeramente caliente se acidula añadiendo, con intensa agitación, ácido clorhídrico concentrado. Cristaliza di-p-toluensulfonil- β -etil-DL-cistina y después de enfriar por completo se recoge por filtración.

15 (A) Cuando se emplean las S-arilmetilcisteínas preparadas en los Ejemplos 5 a 10 en lugar de S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil-DL-cisteína en el procedimiento anterior, se obtienen las di-p-toluensulfonilcistinas.

20 II. S-tri-(m-fluorfenil)metil- β -etil-N-metil-DL-cisteína

25 Sobre 5,5 g (0,0091 moles) de di-p-toluensulfonil- β -etil-DL-cistina, disueltos en 55 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, se añaden 2,3 ml de yoduro de metilo.

372358



1 Después de calentar a unos 70°C, la mezcla se sacude vi-
gorosamente hasta que desaparece la capa de yoduro de me-
tilo. Cuando la solución se enfría, se extrae con éter.
La capa acuosa se cubre con 100 ml de éter y se acidula
5 fuertemente con ácido clorhídrico. A continuación se vuel-
ve a extraer la capa acuosa con pequeñas porciones de éter
hasta que da un ensayo negativo para el disulfuro. Los ex-
tractos etéreos combinados se lavan con agua que contiene
una pequeña cantidad de bisulfito sódico y se evapora a
10 vacío. El residuo se recoge en unos 200 ml de amoníaco lí-
quido y se añade sodio en pequeños trozos con agitación
hasta que aparece un color azul permanente. El sodio en
exceso se destruye con cloruro amónico [en algunos casos
en los que el haluro de arilmetilo es tan reactivo que la
15 principal reacción en amoníaco líquido es la solvolisis
(principalmente con haluros de tritilo), el procedimien-
to debe ser modificado en este punto dejando que el amo-
niaco se evapore y sustituyéndolo por dimetilformamida] y
se añaden lentamente 6,7 g (0,02 moles) de cloro-tri-(m-
20 fluorfenil)metano. El amoníaco se deja evaporar y se aña-
den 50 ml de agua de hielo al residuo. La solución resul-
tante se extrae dos veces con éter y después se acidula a
pH 6 aproximadamente con ácido clorhídrico. El precipita-
do de S-tri-(m-fluorfenil)metil-β-etil-N-metil-DL-cisteína
25 se recoge por filtración y se lava sucesivamente con agua,

372358



1 alcohol y éter.

(A) Cuando las di-p-toluensulfonilcistinas preparadas en la Parte I se utilizan en lugar de di-p-toluensulfonil-β-etil-DL-cistina y cuando los haluros de arilmetilo de los Ejemplos 1 y 2 se emplean en lugar de cloro-tri-(m-fluorfenil)metano en la Parte II, se obtienen las S-arilmetil-N-metilcisteínas correspondientes.

(B) Cuando se utiliza yoduro de etilo, yoduro de propilo o yoduro de butilo en lugar de yoduro de metilo en la Parte II, se obtienen las S-arilmetil-N-alkilcisteínas correspondientes.

EJEMPLO 16

Hidrocioruro de N,N-dietil-α-etil-S-tri-(m-fluorfenil)metil-DL-cisteína

15 I. α-Dietilamino-α-tri-(m-fluorfenil)metiltiometilbutironitrilo

Sobre una solución acuosa concentrada de hidrocioruro de dietilamina se añaden 0,01 moles de cianuro potásico, seguido de 0,01 moles de etil-tri-(m-fluorfenil)metilcetona.

La mezcla de reacción se sacude durante 48 horas a la temperatura ambiente y después se extrae bien con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran dando el α-dietilamino-α-tri-(m-fluorfenil)-metiltiometilbutironitrilo crudo.

372358



1 II. Hidrólisis

Una solución de 0,1 moles de α -dietilamino- α -tri-(m-fluorfenil)metiltiometilbutironitrilo en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta a reflujo durante 12 horas y después se concentra dando hidrocloreuro de N,N-dietil- α -etil-S-tri-(m-fluorfenil)metil-DL-cisteína.

5
10 (A) Cuando en el ejemplo anterior se emplea hidrocloreuro de dimetilamina, hidrocloreuro de propiletilamina, hidrocloreuro de fenilamina o hidrocloreuro de fenilpropilamina en lugar de hidrocloreuro de dietilamina, se obtiene el correspondiente derivado α -amino-sustituído.

EJEMPLO 17

15 Una mezcla de 250 partes de S-tritil-L-cisteína y 25 partes de lactosa se granula con el agua adecuada y sobre la misma se añaden 100 partes de almidón de maíz. La masa se pasa por un tamiz de 16 mallas. Se secan los gránulos a una temperatura inferior a 60°C y los gránulos secos se pasan por un tamiz de 16 mallas y se mezclan con 3,8 partes de estearato magnésico. A continuación se comprimen en tabletas adecuadas para administración por vía oral.

25

372358

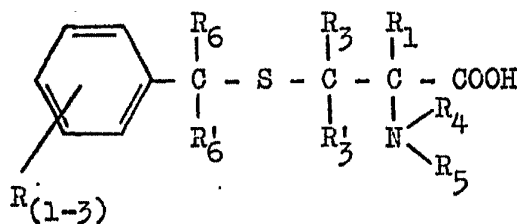


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de α -aminoácido de fórmula:

5



donde

10

R está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, mercapto, ciano, alquil(inferior)sulfonilo, alquil(inferior)sulfinilo, alcanilo inferior, trifluoracetilo, haloalquilo inferior, sulfamilo, dialquil(inferior)sulfamilo, carbamilo, dialquil(inferior)carbamilo, hidroxilo, halógeno, alquil(inferior)tio, alcoxilo inferior, anisilo, fenilo, nitro, fenetilo, alquilo inferior, metilendioxi, anilino, N-alquil(inferior)anilino, alquil(inferior)fenilo, dialquil(inferior)amino, ciclohexilo, fenoxi, amino, acilamino, alquil(inferior)amino y alquenilo inferior;

20

R_3 y R_3' están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo;

R_1 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo;

25

R_4 y R_5 están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcanilo inferior, fenilo y



1 guanilo cuando R_5 es hidrógeno; y

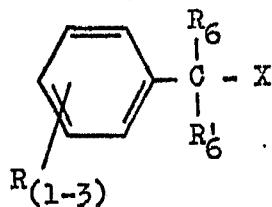
R_6 y R'_6 están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, fenilo, naftilo, tienilo, piridilo o fenilo y naftilo sustituidos

5 en los que los sustituyentes pueden ser $R_{(1-3)}$ y R_6 y R'_6 pueden ser iguales o diferentes, con la excepción de que cuando R_6 y R'_6 son ambos fenilo al mismo tiempo, entonces por lo menos uno de los radicales R , R_1 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 es distinto de hidrógeno; cuando R'_6 es fenilo, entonces

10 por lo menos uno de los radicales R_1 , R_3 , R'_3 , R_4 , R_5 y R_6 es distinto de hidrógeno cuando R es hidrógeno o alcóxilo y R está monosustituído; cuando R'_6 es hidrógeno, entonces por lo menos uno de los radicales R_1 , R_3 , R'_3 , R_4 , R_5 y R_6 es distinto de hidrógeno cuando R es hidrógeno, alcóxilo,

15 nitro, halógeno o alqueno y R está monosustituído; y cuando R_4 es alcóxilo, por lo menos uno de los radicales R , R_1 , R_3 , R'_3 , R_5 y R_6 es distinto de hidrógeno; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un haluro de bencilo α -sustituido de fórmula:

20

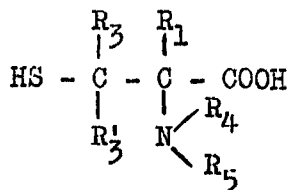


25

donde R , R_6 y R'_6 son los definidos anteriormente y X es halógeno, con un derivado de cisteína de fórmula:



1



5

donde R_1 , R_3 , R'_3 , R_4 y R_5 son los definidos anteriormente.

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es halógeno; R_3 , R'_3 , R_1 , R_4 y R_5 son todos hidrógeno; y R_6 y R'_6 son hidrógeno, fenilo, naftilo o fenilo-sustituído.

15

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE α -AMINO-ACIDO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cincuenta y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 de octubre de 1969

BERNARDO UNGRIA

20

P.P.

25

372358