

385408

P.- 46.297
876.054-s

Memoria descriptiva

17 DIC. 1981



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C07
SUBCLASE	C

para solicitar **PATENTES DE INVENCION**

por **20 años**

a nombre de **E. R. SQUIBB & SONS, INC.**

entidad / ~~de~~ nacionalidad: **norteamericana**

con domicilio en **909 Third Avenue, Nueva York, N. Y.
Estados Unidos de América.**

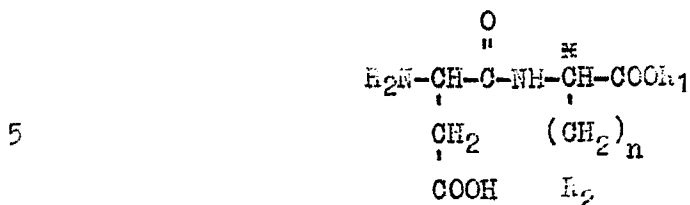
por: **"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIPEPTIDOS QUE POSEAN
UN SABOR DULCE"** (Clase Internacional C07c A23j)

385400

17/12/70



La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



donde n es un número entero de 0 a 5, R₁ es un radical alcohilo de hasta 6 átomos de carbono, un radical alcohol-arilo o alicíclico de hasta 10 átomos de carbono, y R₂ es un radical cicloalquénilo, y, además, puede ser fenilo cuando n es 0. El átomo de carbono marcado con un asterisco es siempre de configuración L-.

10

Los nuevos compuestos de la presente invención son dipéptidos que poseen un sabor dulce. Esta propiedad es útil por que estos dipéptidos pueden dar un sabor dulce a varios productos comestibles. Son ejemplos de algunos comestibles que pueden endulzarse empleando los dipéptidos de la presente invención: fruta, jugos de frutas, verduras, condimentos para ensaladas, helado, sorbetes, gelatina, jarabes o almíbaros, mezclas de repostería, vinos, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, goma de mascar, y confituras. Los compuestos de la presente invención tienen una proporción favorable de dulzor a contenido calórico y pueden usarse por sí mismos, o en combinación con agentes edulcorantes naturales o artificiales, como por ejemplo sacerosa o sacarina.

15

20

25

Los agentes edulcorantes dipeptídicos de la presente invención son sustancias estables, solubles en agua, que pueden usarse bajo varias formas físicas, por ejemplo de polvos, comprimidos, jarabes y otras. También pueden usarse en vehículos o excipientes líquidos o sólidos, tales

30

14.12.70



como agua, glicerina, sorbitol, almidón, sal, ácido cítrico y otras sustancias no tóxicas apropiadas. Aunque no es posible predecir si una estructura dipeptídica dada sabrá dulce, o si tendrá siquiera algún sabor, se ha determinado que la propiedad de saber dulce está influenciada por la estereoquímica de los aminoácidos que constituyen la estructura del dipéptido. Para conseguir el máximo efecto edulcorante, el átomo de carbono marcado con un asterisco en la fórmula general es siempre de configuración L-.

Los agentes edulcorantes de la presente invención son de interés particular como sustitutos del azúcar para diabéticos, personas obesas, y personas que están con dieta calórica regulada. Además, no poseen el desagradable sabor final que está presente en los edulcorantes sintéticos. Como derivados de los aminoácidos utilizados en el organismo humano en la síntesis de las proteínas esenciales, están exentos de propiedades tóxicas.

En los compuestos de la presente invención, el radical R_1 puede ser un radical alcoholilo de hasta 6 átomos de carbono, un radical alcohol-arilo o alicíclico de hasta 10 átomos de carbono. La cadena de alcoholilo puede ser recta o ramificada. Son ejemplos de tales radicales alcoholilo los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. Son ejemplos de los radicales alcohol-arilo, bencilo, fenetilo, isopropilfenilo, 3-fenilpropilo e isopropilbencilo. Ejemplos de radicales alicíclicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. R_2 puede ser un radical alicí

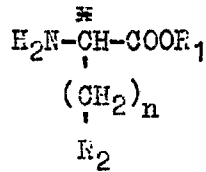
14.12.70



clico mono- diinsaturado de hasta 8 átomos de carbono, y, además, puede ser fenilo cuando n es 0. Son ejemplos de radicales alicíclicos específicos los siguientes: ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclo-pentenilo, ciclohexenilo, 5 cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclo-butadienilo, ciclo-pentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y ciclooctadienilo.

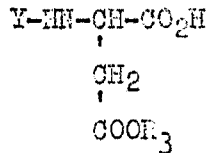
Los productos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

10



15

donde R₁, R₂, n y -CH- son como se han descrito anteriormente, con un ácido de la fórmula



20

o una forma activada del mismo, donde Y y R₃ son grupos protectores, y separando después los grupos protectores para formar el producto de dipéptido.

25

Una "forma activada" del ácido anterior quiere decir cualquier combinación o grupo que hace que la función ácido del aminoácido sea más reactiva. Esta activación se consigue convirtiendo el grupo de ácido carboxílico del ácido anterior en, por ejemplo, su derivado de éster de nitrofenilo. Entre las formas activadas adecuadas en las que el grupo de ácido carboxílico puede convertirse pueden

30

14.12.70



5 citarse anhídridos mixtos, azidas, cloruros de ácido, pro-
ductos de reacción con carboximidas, compuestos de N-acilo
reactivos, derivados de O-acilhidroxilamina, y ésteres -
activos, tales como ésteres de alcohol con sustituyentes
absorbentes de electrones, ésteres vinílicos, ésteres de
enol, ésteres de fenilo, ésteres de tiofenilo, ésteres de
nitrofenilo, ésteres de 2,4-dinitrofenilo, ésteres de tri
clorofenilo, y ésteres de nitrofenil-tiol. Se prefiere -
particularmente el uso de ésteres de nitrofenilo.

10 En la formación de los péptidos de esta invención,
la función amínica y la función de ácido carboxílico del
co-reaccionante de ácido anterior están protegidas por -
los grupos protectores Y y R₃, respectivamente. La función
amínica puede protegerse por medio de los grupos (Y) pro-
15 tectores de aminas utilizados comúnmente, tales como ben-
ciloxicarbonilo, nitrobenzilo, metoxibenzoilcarbo-
nilo, terc-butilo, ftalilo, O-nitrofenilsulfe-
nilo, tosilo, etc. El grupo protector R₃ puede ser del
tipo hidrogenolítico ácido, como por ejemplo terc-butilo,
20 bencilo, trimetilbencilo, etc.

Los grupos protectores se separan por medio de
reacciones conocidas, tales como la reducción con sodio
en amoníaco líquido, hidrogenolisis, tratamiento con un
ácido hidrécido (tales como los ácidos clorhídrico o brom
25 hídrico) en ácido acético, o tratamiento con ácido trifluo-
roacético.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente -
invención, sin limitar, no obstante, a ellos la misma:

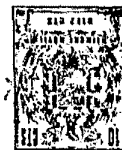
Ejemplo 1

30 Clorhidrato de éster metílico de 2,5-dihidro-L-fenilalanina

14.12.70

385408

170



Se añade cloruro de tionilo (15 ml.) a metanol (150 ml.), agitando al mismo tiempo en un baño de hielo seco. La mezcla se deja llegar a la temperatura ambiente, y se añade 2,5-dihidro-L-fenilalanina (5'0 g.). Después de un reflujo durante 30 minutos, el disolvente se extrae en vacío y el residuo se cristaliza a partir de éter y después se recristaliza a partir de acetonitrilo. Rendimiento: 4'95 g.

Ejemplo 2

10 Ester metílico de beta-terc-butil-N^{alfa}-terc-butiloxycarbonilo-L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina.

Se añade éster de p-nitrofenilo de ácido beta-terc-butil-N^{alfa}-terc-butiloxycarbonilo-L-aspartico -- (26'7 g.) a una mezcla de clorhidrato de éster metílico de 2,5-dihidro-L-fenilalanina (11'8 g.), dimetilformamida - (50 ml.) y trietilamina (7'6 ml.). Después de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es diluida con acetato de etilo y lavada con ácido cítrico acuoso al 20%, agua, bicarbonato de sodio saturado y agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente - se extrae en vacío. Rendimiento 13'2 g.

Ejemplo 3

Ester metílico de L-aspartil 2,5-dihidro-L-fenilalanina

Se disuelve éster metílico de beta-terc-butil-N^{alfa}-terc-butiloxycarbonil-L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina (13 g.) en ácido trifluoroacético (80 ml.) y la disolución se mantiene bajo nitrógeno durante una hora. El disolvente es concentrado en vacío y el residuo es triturado con éter-hexano hasta que se hace sólido. Este material se disuelve en agua (unos 30 ml.), se neutraliza

14.12.70



con sephadex DEAE (ciclo de OH), se filtra y el filtrado se concentra en vacío hasta un pequeño volumen (unos 5 ml.). El éster de dipéptido cristaliza por reposo en el refrigerador.

5

Ejemplo 4

Clorhidrato de éster metílico de 1-ciclohexeno-1-L-alanina.

Preparado a partir de 1-ciclohexeno-1-L-alanina como se ha descrito en el Ejemplo 1.

10

Ejemplo 5

Ester metílico de beta-terc-butil-N^{alfa}-terc-butiloxycarbonil-L-aspartil-L-(1-ciclohexeno-1)alanina.

Preparado a partir de éster metílico de 1-ciclohexeno-1-L-alanina como se ha descrito en el Ejemplo 2.

15

Ejemplo 6

Ester metílico de L-aspartil-L-(1-ciclohexeno-1)alanina

Preparado a partir del dipéptido protegido del Ejemplo 6 por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 7

20

Beta-bencil-N^{alfa}-terc-butiloxycarbonil-L-aspartil-L-fenilglicina

25

Se añade éster de p-nitrofenilo de ácido beta-bencil-N^{alfa}-terc-butiloxycarbonil-L-aspartico (5.3 g.) a una mezcla de L-fenilglicina (1.5 g.), trietilamina (1.4 ml.) y dimetilformamida (15 ml.). Después de reposar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido cítrico al 20%, y con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se extrae en vacío y el residuo se cristaliza en forma de una sal de dicitlo-

30

14.12.70

385408

17 DIC 1971



hexilamonio. Rendimiento: 3'6 g.

Ejemplo 8

Ester metílico de L-aspartil-L-fenilglicina

5 Se disuelve sal de dicitclohexilamonio de beta-
-bencil-N^{alfa}-terc-butiloxicarbonil-L-aspartil-L-fenilgli-
cina (3 g.) en una mezcla de acetato de etilo (200 ml.) y
ácido cítrico acuoso al 20% (50 ml.). La capa orgánica se
lave dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magne-
sio, y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo se
10 disuelve en metanol, se trata con diazometano hasta que
se obtiene un color amarillo permanente. El color se hace
desaparecer después de diez minutos con una gota de áci-
do acético, y el disolvente se extrae en vacío. El residuo
se disuelve en etanol absoluto (100 ml.) y se hidrogena con
15 un catalizador de 10% de paladio sobre carbón vegetal, a
presión atmosférica, durante 5 horas. El catalizador se
separa por filtración y el filtrado se concentra hasta
sequedad en vacío. El residuo se disuelve en ácido trifluo-
roacético (10 ml.) y después de 15 minutos a temperatura
20 ambiente el ácido trifluoroacético se extrae en vacío, y
el éster metílico del dipéptido se aísla como se ha des-
crito en el Ejemplo 3. Rendimiento: 0'9 g.

Ejemplo 9

Clorhidrato de éster metílico de L-2,5-dihidrofenilglicina.

25 Preparado a partir de L-2,5-dihidrofenilglicina
como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 10

Ester metílico de beta-terc-butil-N^{alfa}-terc-butiloxicar-
bonil-L-aspartil-L-2,5-dihidrofenilglicina.

30 Preparado a partir de clorhidrato de éster metíli-
14.12.70 co de L-2,5-dihidrofenilglicina como se describe en el
Ejemplo 2.



Ejemplo 11

Ester metílico de L-aspartil-L-2,5-dihidrofenilglicina

Preparado a partir del dipéptido protegido del Ejemplo 10, como se ha descrito en el Ejemplo 3.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 12 de Noviembre de 1969, bajo el Nº 876.054, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

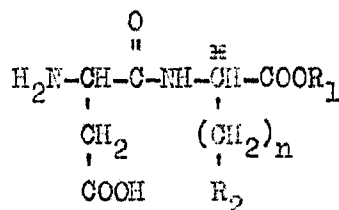
15

20 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1ª.- un procedimiento para preparar dipéptidos que poseen un sabor dulce de la fórmula

A large, stylized handwritten signature or scribble in black ink, located at the bottom left of the page.

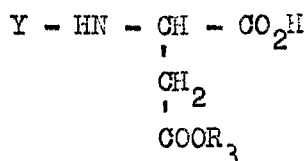
385408



5 en la que el átomo de carbono marcado con un asteris-
 co es de configuración L-, n es un número entero de 0
 a 5, R₁ es un radical alcoholilo de hasta 6 átomo de car-
 bono, o un radical alcohol-arilo ó alicíclico de has-
 ta 10 átomos de carbono, y R₂ es un radical alicíclico
 10 mono- ó di-insaturado de hasta 8 átomos de carbono, o,
 cuando n es 0, un radical fenilo, caracterizado por ha-
 cer reaccionar un compuesto de la fórmula



20 en la que los símbolos son como se ha explicado ante-
 riormente, con un ácido de la fórmula



25 o una forma activada del mismo, en el que Y y R₃ son

385408

17.9.73



grupos protectores, y separar dichos grupos protectores Y y R₃ del producto así formado, para formar los productos de dipéptidos.

5 2ª.- Un procedimiento para preparar dipéptidos que poseen un sabor dulce.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

10

Madrid, 17/9/73

P.A.

11.9.73
MCM