

437.734

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO CITRICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula

5.

ANULADO

PROHIBIDA LA CONSULTA
COPIAS Y EXPEDICION DE
CERTIFICACIONES.

(E)

en la que

R representa un átomo de hidrógeno y un grupo de alquilo inferior,

10.



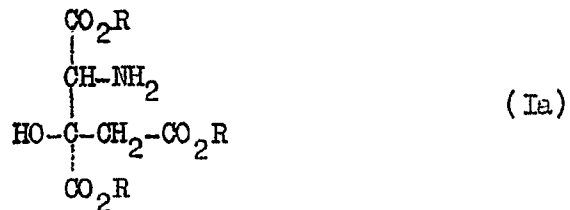
y sus sales, así como también a un procedimiento para la preparación de los mismos.

5. Como aquí se utiliza a través de la descripción y las reivindicaciones anexas, la expresión "alquilo inferior" significa un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, carente de insaturaciones y que presenta a lo sumo 8 átomos de carbono inclusive, como metilo, etilo, hexilo, isopropilo, tercibutilo, etc. La expresión "arilo" significa fenilo o naftilo, los cuales pueden estar substituídos
10. por uno de los grupos siguientes: halógeno (o sea cloro, bromo, yodo o fluor), alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior o nitro.

15. Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables farmacéuticamente inhiben la síntesis de ácido graso en sistemas biológicos y así son útiles en el tratamiento de la obesidad y en condiciones correctoras de anormalidades de los lípidos.

20. Las sales farmacéuticamente inaceptables de los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en los compuestos de la fórmula I o en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos por métodos conocidos.

25. Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden prepararse según el presente invento según un procedimiento que se caracteriza porque se cicliza un compuesto de la fórmula





en la que

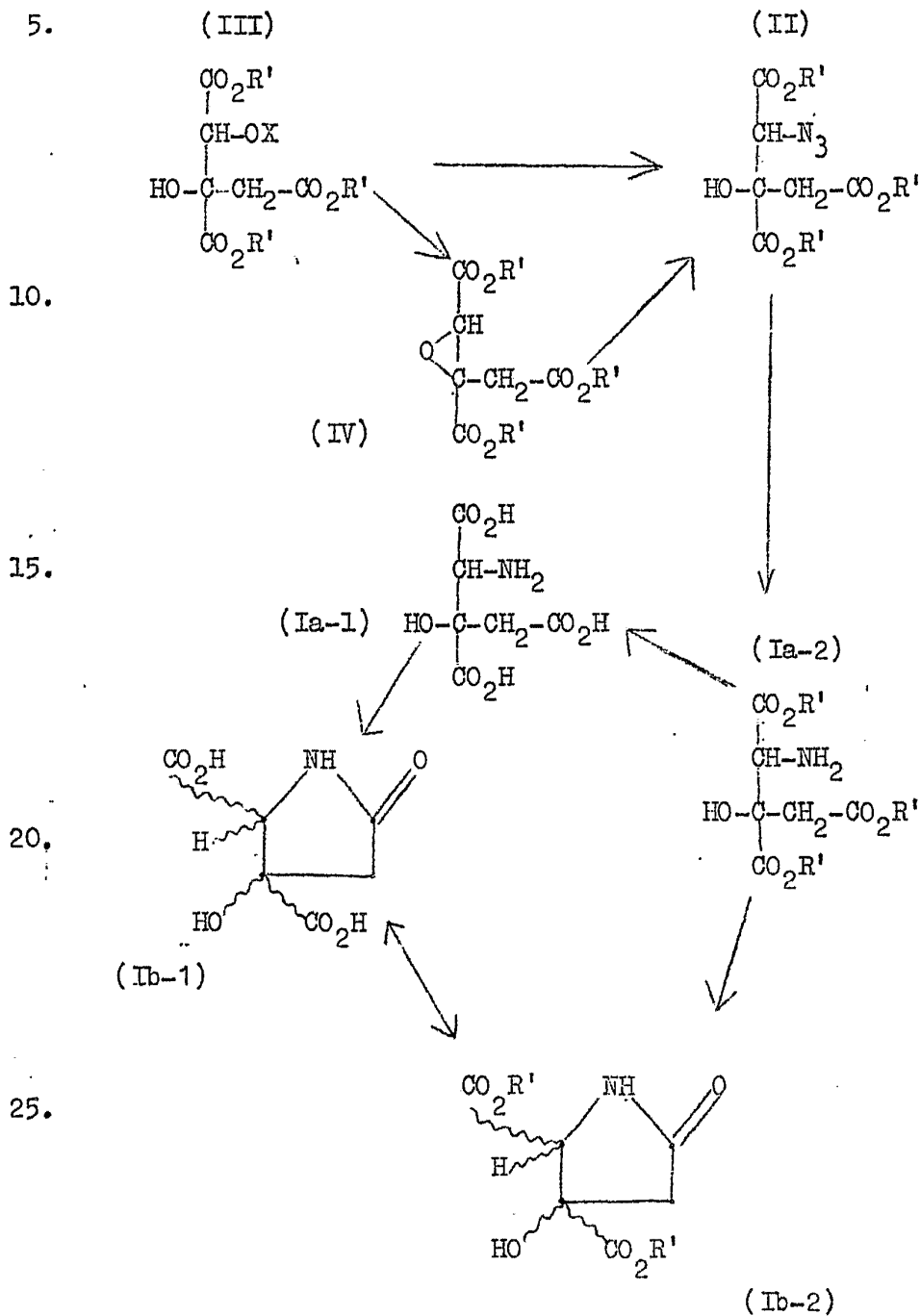
- R tiene el significado antes indicado, o una sal de adición de ácido respectiva, porque en la producción de un compuesto de la fórmula I, en donde R es alquilo inferior, se esterifica un compuesto obtenido de la fórmula I, en donde R es hidrógeno, porque en la producción de un compuesto de la fórmula I, en donde R es hidrógeno, se saponifica un compuesto obtenido de la fórmula I, en donde R es alquilo inferior, porque en la producción de un antípoda óptico de un compuesto de la fórmula I se resuelve un racemato en sus antípodas ópticos y se aísla el antípoda deseado y porque, en caso deseado, se convierte en una sal un compuesto obtenido de la fórmula I.

- La preparación de los compuestos de la fórmula Ib, o sea de las fórmulas I_b y I_{b1} y I_{b-2} , así como también una forma posible para preparar los materiales de partida de la fórmula Ia, se ilustran en el esquema de reacción A. Las fórmulas estructurales aquí representadas no ilustran en que se funda la estereoquímica relativa o absoluta de las moléculas particulares, sin embargo, puede comprenderse que todos los compuestos aquí descritos existen en dos formas estereoquímicas relativas: una forma treo y una forma eritro. Para facilitar la descripción de las transformaciones estereoquímicas aquí referidas, la nomenclatura treo y la nomenclatura eritro se han adoptado como está definido por Cram et al., J. Amer. Chem. Soc., vol. 74, pág. 5828 (1952) y por Prelog et al., Experientia, vol. 12, pág. 81 (1956). Cada una de estas formas estereoquímicas relativas existe como un racemato y los dos antípodas ópticos, y



las fórmulas aquí mostradas significa que incluyen todas las formas de isómeros y antípodas de los compuestos representados.

Esquema de reacción A





en la que

R' representa un grupo de alquilo inferior y

X representa un grupo de alquilo inferior-sulfonilo o arilo-sulfonilo.

5. La reducción de un azido-alcohol de la fórmula II al amino-alcohol de la fórmula Ia-2 correspondiente se efectúa de preferencia por hidrogenación catalítica. Catalizadores apropiados son los catalizadores que comprenden metal, como los de paladio, platino, rodio, níquel, etc. El catalizador puede carecer de soporte o hallarse sobre un soporte tal como carbón, amianto, sulfato de bario, carbonato de estroncio, etc. Un catalizador preferido es el paladio soportado en carbón. Como medio de reducción puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte; por ejemplo, alcoholes (como el metanol o el etanol); éteres (como el tetrahydrofurano o el dioxano); hidrocarburos (como el hexano y el benceno), etc. Disolventes preferidos son los alcoholes inferiores, como el metanol o el etanol. Los parámetros de temperatura y presión no son estrictamente críticos. La temperatura puede oscilar desde más o menos la del ambiente hasta unos 100°, y la presión, desde la atmosférica hasta unas 50 atmósferas. Por lo general, se utiliza una temperatura de alrededor a la del ambiente y una presión de unas 3 atmósferas. La reacción de hidrogenación puede llevarse a cabo en presencia de un ácido fuerte añadido, como un ácido mineral (por ejemplo, cloruro de hidrógeno), que sirve para captar la amina a medida que se forma. En la reacción de hidrogenación preferida se halla en la mezcla reaccional alrededor de un equivalente de ácido mineral.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

16 MAYO 1957



5. Los ácidos amino-cítricos de la fórmula Ia-2 pueden ser convertidos en los de la fórmula Ia-1 por hidrólisis de las funciones de éster. La hidrólisis puede efectuarse en medios acuosos, en presencia de un ácido fuerte o una base fuerte.

10. Los compuestos de las fórmulas Ia-1 y Ia-2 pueden ciclizarse de una diversidad de maneras para formar las respectivas lactamas de las fórmulas Ib-1 y Ib-2, respectivamente. En un ejemplo, puede calentarse la amina libre de la fórmula Ia-1 o de la fórmula Ia-2 en un disolvente inerte, para efectuar la ciclización. Los disolventes apropiados incluyen los alcoholes (como el metanol o el etanol), los éteres (como el tetrahidrofurano o el dioxano); los hidrocarburos (como el tolueno), etc. Es factible una temperatura de reacción de unos 50 a 100°, aunque generalmente se prefiere el calentamiento a la temperatura de reflujo del disolvente. Esta técnica de ciclización no es preferida para la ciclización del treo-amino-alcohol, a causa de que se produce alguna isomerización del treo-amino-alcohol, que lo convierte en eritro-amino-alcohol. Un método preferido es pirrolizar una sal de adición de ácido del amino-alcohol de la fórmula Ia, por ejemplo el clorhidrato. Es más preferible utilizar la misma sal de adición de ácido obtenida de la hidrogenación de la azida de la fórmula II en presencia de ácido. La pirólisis se efectúa convenientemente en el estado seco, calentando la sal de adición de ácido por encima de su punto de fusión hasta que se produce la ciclización. Como diluyente puede emplearse, si se desea, un disolvente orgánico inerte, de punto de ebullición alto, aun-

15.

20.

25.



que no se prefiere normalmente.

Las lactamas de las fórmulas Ib-1 y Ib-2 pueden convertirse unas en otras por técnicas tradicionales de esterificación y saponificación.

5. Pueden prepararse compuestos ópticamente activos de las fórmulas Ia y Ib utilizando materiales de partida ópticamente activos, de la fórmula II por ejemplo, o mediante resolución óptica. Los compuestos de la fórmula Ia-2 pueden resolverse utilizando un ácido ópticamente activo, como por ejemplo un antípoda del ácido canforsulfónico, del ácido tartárico, etc. La lactama de la fórmula Ib-1 puede resolverse utilizando una base ópticamente activa, como por ejemplo, cinconidina, alfa-metilbencilamina, etc.

10. Como se representa en el esquema de reacción A, el azido-alcohol, material de partida de la fórmula II puede obtenerse partiendo o del éster sulfonílico de la fórmula III o de un epóxido de la fórmula IV.

15. Un éster sulfonílico de la fórmula III puede convertirse a azido-alcohol de la fórmula II por tratamiento con una azida de metal alcalino, tal como, por ejemplo, azida sódica. La reacción puede realizarse en cualquier disolvente orgánico inerte, como por ejemplo, alcoholes inferiores (como el metanol o el etanol); cetonas (como la acetona); amidas orgánicas (como la N,N-dimetil-formamida); etc.
20. La temperatura de reacción puede alcanzar de unos 20 a 150°C. Una temperatura de reacción preferida está en la zona de aproximadamente 50 a unos 100°C. Sorprendentemente, se ha encontrado que el reemplazo del grupo de sulfoniloxilo por el grupo de azido se realiza con retención de configuración.
- 25.

16 MAY 1960



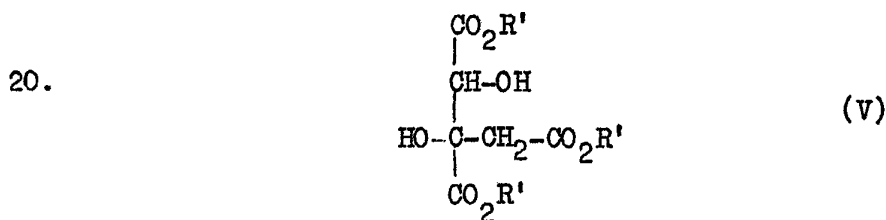
- Así, por ejemplo, el treo-mesilato de la fórmula III proporciona la treo-azida de la fórmula II. Se ha encontrado que, durante el curso de la reacción, el epóxido de la fórmula IV es un intermediario, es decir, se realiza una inversión doble de la configuración que conduce a una retención neta de la configuración, así, por ejemplo, el
5. treo-mesilato III pasa a eritro-epóxido IV que luego se abre para proporcionar la treo-azida II. El epóxido de la fórmula IV no se aísla normalmente durante la reacción pero se puede detectar su presencia por métodos espectrales y/o cromatográficos. Alternativamente, puede partirse del epóxido de la fórmula IV y tratarlo con una azida de metal alcalino bajo las condiciones de reacción arriba descritas para obtener la azida deseada de la fórmula II. Siguiendo
10. el anterior razonamiento, el treo-epóxido proporciona la eritro-azida, etc.
- 15.

- Un epóxido de la fórmula IV puede obtenerse del éster de sulfonato de la fórmula III correspondiente por tratamiento con una base. Bases apropiadas incluyen, por
20. ejemplo, las sales de ácidos alcanicos inferiores, (como el acetato de sodio o el propionato de sodio); hidróxidos de metales alcalinos, (como el hidróxido de sodio); carbonatos de metales alcalinos (como el carbonato de sodio); hidruros de metales alcalinos, (como el hidruro de sodio);
25. etc. La elección de los disolventes y de las temperaturas de reacción no son críticas y variarán en dependencia de la naturaleza de la base utilizada. Disolventes apropiados incluyen alcoholes inferiores, (como metanol o etanol); hidrocarburos, (como el benceno o el tolueno); etc. Cuando

76 MAYO 1975


- en calidad de disolvente se utiliza un alcohol, se prefiere utilizar el alcohol correspondiente a la porción R' del compuesto de la fórmula IV de modo que no se realice transesterificación. Cuando se utiliza una base más fuerte que un alcóxido, se prefiere utilizar un disolvente aprótico tal como el benceno o el tolueno, de forma que no se verifique reacción entre la base y el disolvente. Combinaciones apropiadas de bases y disolventes incluyen, por ejemplo, el hidruro de sodio en benceno, el acetato de sodio en metanol, etc. La temperatura de reacción puede hallarse entre aproximadamente 20 y unos 150°. Puede emplearse una temperatura de reacción inferior cuando se utilice una base más fuerte y viceversa. Esta reacción de eliminación se realiza con inversión de configuración. Así el treomesilato proporciona el eritro-epóxido y el eritro-mesilato proporciona el treo-epóxido.

Un éster de sulfonato de la fórmula III puede obtenerse del diol correspondiente de la fórmula



en la que

R' tiene la significación anterior.

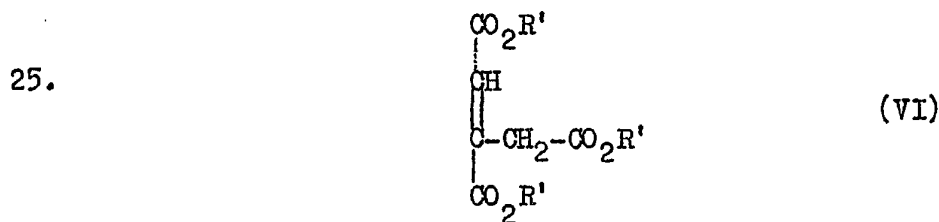
25. Esto puede realizarse al funcionalizar selectivamente el grupo de hidroxilo secundario del diol de la fórmula V a un grupo partiente OX apropiado, en el que X es alquilo inferior-sulfonilo o arilo-sulfonilo, por reacción con un haluro de sulfonilo apropiado. Haluros de sulfonilo

16 MAYO 1978



- apropiados incluyen el cloruro de metansulfonilo, el cloruro de p-toluen-sulfonilo, el cloruro de p-bromobencensulfonilo, el cloruro de p-nitrobencensulfonilo, etc. En particular se prefiere el cloruro de metansulfonilo, en cuyo
5. caso, el compuesto de la fórmula III es un éster de metansulfonato (mesilato). La esterificación se realiza apropiadamente en presencia de una base. Bases preferidas son las aminas orgánicas, (como la piridina, la trietilamina), etc. Un exceso de la amina puede servir en calidad de disolvente
10. de reacción, o un disolvente orgánico inerte puede servir en calidad de diluyente. Los diluyentes apropiados incluyen hidrocarburos, por ejemplo el benceno o el tolueno; éteres, por ejemplo el éter etílico o el tetrahidrofurano; hidrocarburos clorados, por ejemplo el cloruro de metileno; etc.
15. La temperatura de la reacción de esterificación puede encontrarse entre aproximadamente -20° a unos 50°C. Se prefiere una gama de temperatura de aproximadamente 0° a unos 20° C. En la reacción de esterificación no existe cambio en estereoquímica en el carbono que sostiene el hidroxilo secundario. Así, el treo-diol proporciona el treo-mesilato y el eritro-diol proporciona el eritro-mesilato.
- 20.

Puede obtenerse un diol de la fórmula V por cis-hidroxilación de un compuesto de la fórmula



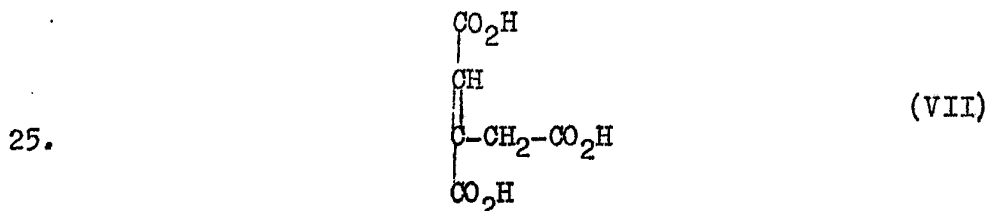
en la que

R' tiene la significación anterior.



- La reacción de cis-hidroxiación puede realizarse al utilizar un peróxido en presencia de un catalizador de hidroxiación. Un peróxido especialmente preferido es peróxido de hidrógeno. Un catalizador de hidroxiación especialmente preferido es el tetróxido de osmio, El catalizador puede emplearse en cantidades pequeñas en comparación con el substrato a ser hidroxiado, por ejemplo de aproximadamente 0,01 a unos 25 moles por ciento. Se prefiere aproximadamente 0,1 mol por ciento de catalizador de hidroxiación.
5. La hidroxiación se realiza apropiadamente en cualquier disolvente acuoso o mezcla de disolventes. Cuando se utiliza tetróxido de osmio en calidad de catalizador de hidroxiación, se prefiere en general tratar la mezcla de reacción con un agente de reducción antes de la elaboración.
10. Agentes reductores apropiados incluyen el sulfito de sodio, el bisulfito de sodio, el tiosulfato de sodio, etc. La temperatura de reacción de la reacción de hidroxiación puede estar en la gama de aproximadamente 0° a unos 100°C. Por ejemplo, si se utiliza un éster trans-aconítico de la fórmula VI, entonces se produce el treo-diol de la fórmula V.
- 15.
- 20.

Los ésteres de la fórmula VI así como también los ácidos correspondientes de la fórmula

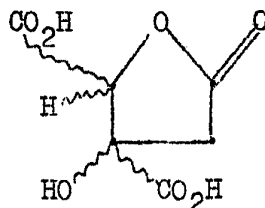


de los que se pueden obtener fácilmente los citados ésteres, son compuestos conocidos.

Asimismo se pueden obtener los dioles de la fór-



mula V, partiendo de gamma-lactona de ácido hidroxí-cítrico de la fórmula



(VIII)

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

por alcanolisis del anillo de lactona y esterificación concomitante de los grupos de hidroxilo. En esta reacción, la gamma-lactona se trata con el alcohol deseado, R'OH, en donde R' tiene la significación anterior, en presencia de un ácido. En un procedimiento preferido, el alcohol sirve en calidad de disolvente de reacción, aunque puede utilizarse cualquier disolvente orgánico inerte en calidad de diluyente. Acidos apropiados incluyen ácidos minerales, por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico; ácido sulfónico orgánico, por ejemplo el ácido p-toluensulfónico; etc. La temperatura de reacción puede estar en la gama de aproximadamente 50° a unos 100° C. Se puede utilizar una fuente de ácido mineral en lugar de un ácido mineral en esta reacción, por ejemplo puede adicionarse un haluro de ácido, tal como el cloruro de acetilo, a la mezcla de reacción que contiene el disolvente de alcohol para generar cloruro de hidrógeno in situ.

Los compuestos de la fórmula I son útiles para inhibir síntesis de ácido graso en sistemas biológicos. Los sistemas biológicos en los que pueden utilizarse los compuestos de la presente invención incluyen aquellos que contienen enzima disociadora de citrato. Los sistemas biológicos preferidos son los mamíferos, particularmente los ma-



míferos no rumiantes.

La inhibición de la síntesis de los ácidos grasos en los sistemas biológicos mediante el uso de los compuestos de la presente invención se cree que procede de la inhibición de la enzima disociadora de citrato contenida en

5. dicho sistema. La disociación de citrato se cataliza por la enzima disociadora de citrato según la estequiometría: citrato + CoA + ATP \longrightarrow acetilo - CoA + oxaloacetato + ADP + P_i .

10. En la conversión de los hidratos de carbono y diversos aminoácidos en grasa por los mamíferos no rumiantes, el citrato es la fuente principal de la co-enzima acetilica A, la cual se utiliza para la síntesis de los ácidos grasos. El citrato se forma en el mitocondrio en virtud de la reacción de sintasa de citrato. Luego se la metaboliza pasando

15. por el ciclo de ácido cítrico. En circunstancias en que la absorción de energía supera a la demanda de energía, algo de citrato se desvía hacia el espacio extramitocóndrico de la célula, de donde se usa para la síntesis de los ácidos grasos, o sea para el almacenamiento de energía.

20.

Los nuevos compuestos de la fórmula Ib de la presente invención son así útiles en el tratamiento de la obesidad y en la corrección de las anormalidades de los lípidos. Los compuestos de la fórmula Ib pueden utilizarse también en la forma de sales atóxicas, aceptables farmacéutica-

25. mente. Cuando R es hidrógeno, puede formarse una sal con una base apropiada. Las sales apropiadas para este fin incluyen los metales alcalinos (por ejemplo, el sodio o el potasio); los metales alcalino-térreos (por ejemplo, el

76



calcio); o las sales complejas, como las amónicas o las amónicas substituidas; por ejemplo, una sal mono-, di- o tri-alquilamónica o una sal mono-, di- o tri-hidroxi-alquilamónica. Los compuestos de la fórmula Ib pueden también formar sales con ácidos apropiados. Los ácidos preferidos incluyen los ácidos minerales (por ejemplo, el ácido clorhídrico), los ácidos orgánicos (por ejemplo, el ácido maleico y el ácido acético), etc.

- Estos compuestos pueden elaborarse en forma de
10. preparados farmacéuticos tradicionales; por ejemplo, dichos compuestos pueden mezclarse con vehículos farmacéuticos inertes, orgánicos o inorgánicos, aptos para la administración parenteral o enteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, etc. Se les puede administrar en formas farmacéuticas tradicionales, por ejemplo, en forma sólida, como pastillas, cápsulas, grageas, supositorios, etc., o formas líquidas, como soluciones, suspensiones o emulsiones. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen los
 20. compuestos de este invento pueden someterse a los expedientes farmacéuticos tradicionales, como la esterilización, y pueden contener excipientes farmacéuticos tradicionales, como agentes de conservación, estabilizadores, emulgentes, sales para ajustar la presión osmótica o amortiguadores.
 25. Las composiciones pueden contener también otros materiales de actividad terapéutica.

Una unidad apropiada de dosificación farmacéutica puede contener de unos 15 a 600 mg del compuesto en cuestión.



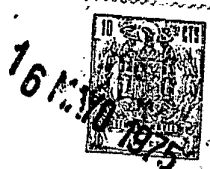
- Los regímenes apropiados de dosificación parenteral para los mamíferos comprenden de 1 mg/kg, aproximadamente, a 25 mg/kg, aproximadamente por día. No obstante, para cualquier sujeto particular, los regímenes específicos de dosificación deben ajustarse según las necesidades individuales y el criterio profesional del facultativo que administre o supervise la administración de estos compuestos. Debe entenderse que las dosis aquí expuestas son únicamente demostrativas y que no implican en absoluto limitación del alcance de la práctica del invento.
- 5.
- 10.

La presente invención se ilustra más claramente por medio de ejemplos que siguen. En ellos, todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

15. Preparación de éster dimetilico de gamma-lactama del ácido (±)-treo-1-amino-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico.

- En un matraz de Erlenmeyer de 125 cc de capacidad se depositan 3,5 g del clorhidrato de éster trimetilico de ácido (±)-treo-1-amino-2-hidroxi-1,2,3-propancarboxílico y se barre el recipiente con argón. Luego se coloca el matraz en un baño de aceite caldeado previamente a 180°. Se hace pasar por el matraz una corriente lenta de argón durante la reacción. Después que el compuesto ha fundido y ha cesado el burbujeo (al cabo de 2 a 3 minutos), se enfría el matraz y se disuelve en acetato de etilo (con ayuda de un pequeño volumen de metanol) el pirolizado, que a continuación se deposita en una columna de Florisil (de 60 a 100 mallas; 70 g) y se eluye con metanol al 2% en acetato de etilo. La concentración de los eluatos (1800 cc) proporcio
- 20.
- 25.



na la lactama. La cristalización en metanol-acetato de etilo proporciona la lactama pura, de punto de fusión 144-146°. La muestra analítica se obtiene del mismo sistema de disolvente; punto de fusión 144-146°.

5. El clorhidrato del éster trimetílico del ácido (+)-treo-1-amino-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

Una solución de éster trimetílico de ácido (+)-treo-1-azido-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico (9,9 g) en metanol (150 cc) conteniendo ácido clorhídrico concentrado (2,7 cc) se hidrogena por tres horas utilizando 10% de paladio sobre carbón (1,6 g) como catalizador. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra hasta sequedad bajo presión reducida para dar un sólido blanco. La cristalización en metanol-éter proporciona el clorhidrato de (+)-treo-amina, punto de fusión 161-163°. El mismo sistema de disolvente proporciona la muestra analíticamente pura, punto de fusión 161-161,5°.

20. El éster trimetílico del ácido (+)-treo-1-azido-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico utilizado en el procedimiento anterior puede prepararse como sigue :

(a) A partir del (+)-treo-mesilato -- A una solución agitada de éster trimetílico de ácido (+)-treo-mesiloxi-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico (13,12 g) en etanol (100 cc) se añade una solución de azida sódica (5,2 g) en agua (20 cc) y se calienta la mezcla en reflujo por 45 minutos. Luego se enfría la mezcla reaccional y se elimina la mayor parte del disolvente bajo presión reducida. Se distribuye el residuo utilizando cloroformo (2 x 250 cc)



y agua (100 cc). Los extractos clorofórmicos, combinados, se lavan con agua (100 cc) y luego se secan ($MgSO_4$) y se concentran hasta sequedad, lo que da la azida en forma de un aceite. Esta resulta idéntica a la obtenida de (\pm)-eritro-epóxido (véase a continuación).

5. (b) A partir del (\pm)-eritro-epóxido --A una solución de éster trimetílico del ácido (\pm)-eritro-1,2-epoxi-1,2,3-propan-tricarboxílico (éster trimetílico de ácido (\pm)-eritro-epoxiaconítico) (1,89 g) en etanol (20 cc) que contiene ácido acético (540 mg) se añade una solución de azida
10. sódica (1,12 g) en agua (5 cc). La mezcla se calienta a reflujo por 25 minutos y luego se la enfría y se la concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se recoge en cloroformo y la solución clorofórmica se lava con
15. agua (3 x). Las fases acuosas se vuelven a lavar con cloroformo y los extractos orgánicos, combinados, se secan ($MgSO_4$) y se evaporan bajo presión reducida, lo que da la azida en forma de un aceite. Este aceite, triturado con
20. éter frío, da la azida en forma de un sólido blanco, de punto de fusión 43-46°. El material analíticamente puro se obtiene del mismo disolvente, punto de fusión 47-48°.

El treo-mesilato y el eritro-epóxido utilizado anteriormente pueden prepararse como sigue:

(a) Preparación de aconitato trans-trimetílico.

25. Se adiciona cloruro de acetilo (100 cc) a una solución enfriada de ácido trans-aconítico (100 g) en metanol (1500 cc). La solución se refluje por 3,5 horas y luego se enfría a la temperatura del ambiente. Se adiciona piridina suficiente (86 cc) para neutralizar la mezcla de



reacción y luego se elimina la mayoría del disolvente bajo presión reducida. El aceite resultante se disuelve en cloruro de metileno y la solución se lava a su vez con solución diluida de ácido clorhídrico, agua, solución diluida de bicarbonato sódico y finalmente agua. El extracto de cloruro de metileno se seca ($MgSO_4$) y se concentra bajo presión reducida para dar el éster trimetílico como un aceite amarillo pálido. Este material se destila bajo presión reducida para proporcionar el triéster como un líquido incoloro (punto de ebullición 110-112°; 0,6 mm).

10. (b) Preparación del éster trimetílico del ácido (+)-treo-1,2-dihidroxi-1,2,3-propantricarboxílico.

A una solución de aconitato trans-trimetílico (57 g) en acetona (300 cc) y agua (75 cc) se adiciona una solución de tetróxido de osmio en acetona (1%; 7,5 cc); seguido por peróxido de hidrógeno (30%; 37 cc). La solución agitada se lleva a reflujo y se mantiene a esta temperatura por 4 horas. La mezcla de reacción se enfría y se deja a temperatura ambiente por la noche, luego se adiciona bisulfito sódico suficiente (1 g) para separar el oxidante restante. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el aceite residual se disuelve en agua (300 cc) y se le extrae con éter (4 x 250 cc). Las fases de éter se vuelven a lavar a su vez con agua (100 cc). El cloruro de sodio (130 g) se disuelve en las fases acuosas combinadas que luego se extraen con cloruro de metileno (5 x 300 cc). Los extractos combinados de cloruro de metileno se secan ($MgSO_4$) y se evaporan para dar un aceite viscoso. La cristalización del aceite en éter-hexano proporciona 29,3 g

16 MAYO 1945



del (+)-treo-diol, punto de fusión 74-76°. La muestra analítica se obtiene de la misma mezcla de disolvente, punto de fusión 75-76°.

5. (c) Preparación del éster trimetílico del ácido (+)-treo-1-mesiloxi-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico.

10. Cloruro de metansulfonilo (4,5 cc; 57 milimoles) se adiciona a una solución enfriada (5°) del (+)-treo-diol preparado como anteriormente (12,0 g; 48 milimoles) en piridina (100 cc) y la mezcla se mantiene a 0-5° por 2 horas. Luego se adicionan varios pedacitos de hielo a la mezcla de reacción y después de 5 minutos se vierte en una mezcla de hielo-agua (500 cc) que contiene ácido clorhídrico concentrado (110 cc). La solución ácida amarillo pálida se extrae con cloruro de metileno (3 x 200 cc) y las fases orgánicas se lavan a su vez con salmuera y con una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos de cloruro de metileno secados ($MgSO_4$) se decoloran (carbón) y luego se evaporan hasta sequedad. La cristalización del residuo en cloruro de metileno-hexano da cristales amarillos pálidos, punto de fusión 92-94°. El mesilato analíticamente puro se obtiene por cristalización en acetato de etilo-hexano, punto de fusión 91-93°.
15. (d) Preparación del éster trimetílico del ácido (+)-eritro-1,2-epoxi-1,2,3-propantricarboxílico [éster trimetílico del ácido (+)-eritro-epoxiaconítico]
20. Una solución de (+)-treo-mesilato preparado como anteriormente (56,0 g) en metanol (800 cc) que contiene acetato de sodio (28,0 g) se refluxa por 100 minutos y luego se enfria a la temperatura del ambiente. Un precipitado

25. (d) Preparación del éster trimetílico del ácido (+)-eritro-1,2-epoxi-1,2,3-propantricarboxílico [éster trimetílico del ácido (+)-eritro-epoxiaconítico]

Una solución de (+)-treo-mesilato preparado como anteriormente (56,0 g) en metanol (800 cc) que contiene acetato de sodio (28,0 g) se refluxa por 100 minutos y luego se enfria a la temperatura del ambiente. Un precipitado

16



copioso que se ha formado durante la reacción, se elimina por filtración y se descarta y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en cloroformo y la solución se lava a su vez con salmuera y solución diluida de bicarbonato sódico. La fase orgánica seca ($MgSO_4$) se evapora bajo presión reducida y el aceite resultante es cristalizado en éter-hexano para dar el epóxido, punto de fusión 54-57°. Se obtiene el epóxido analíticamente puro en éter-hexano, punto de fusión 55-57°.

10.

EJEMPLO 2

A una solución de metanol (10 cc) del clorhidrato preparado en el ejemplo 1 (571 mg; 2,0 milimoles) se añade una solución de butóxido potásico terciario (225 mg; 2,0 milimoles) en metanol seco (10 cc) y la solución se calienta en reflujo por 2 horas. Luego se elimina el disolvente bajo presión reducida y el residuo sólido se extrae con varias porciones de acetato de etilo caliente (3 x 30 cc). Los extractos combinados se decoloran (carbón) y luego se filtran y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida, lo que da un aceite. El análisis de este aceite demuestra que es una mezcla de la treo-lactama y la (+)-eritro-lactama.

15.

20.

EJEMPLO 3

Preparación de gamma-lactama del ácido (+)-treo-1-amino-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico.

25.

Se deja reposar a la temperatura del ambiente en 25 minutos en una solución de hidróxido sódico 1N (6,25 cc; 6,25 mmol) una solución de la lactama de treo-diéster preparada como en el ejemplo 2 (540 mg; 2,5 milimoles). Luego



- se pasa la solución por una columna de resina intercambia-
dora de cationes (Amberlite Ira 120; 10 cc). Se concentra
el eluato ácido bajo presión reducida para dar un sólido
blanco. La recristalización en metanol-tetracloruro de car-
bono proporciona el material puro analíticamente, punto de
5. fusión 222-223°.

EJEMPLO 4

Preparación de éster dimetilico de gamma-lactama de ácido
(±)-eritro-1-amino-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico.

10. (a) En un matraz de Erlenmeyer de 125 cc se colocan bajo
lenta corriente de argón 2,6 g de clorhidrato de éster tri-
metílico de ácido (±)-eritro-1-amino-2-hidroxi-1,2,3-propan-
tricarboxílico. Se sumerge el matraz en un baño de aceite
calentado previamente (180° C) hasta que el clorhidrato ha
fundido y ha cesado la efervescencia (2-3 minutos). Luego
15. se disuelve el residuo oleoso en acetato de etilo (utili-
zando una cantidad mínima de metanol para efectuar la solu-
ción) y se coloca la solución en una columna de Florisil
(de 60 a 100 mallas, 55 g) y se eluye con metanol al 2% en
20. acetato de etilo. El eluato (750 cc) se concentra bajo pre-
sión reducida para proporcionar un aceite que solidifica
lentamente. La cristalización del producto en acetato de
etilo-tetracloruro de carbono proporciona el diéster de
lactama, de punto de fusión 133-135°. La recristalización
25. en el mismo disolvente proporciona la muestra analíticamen-
te pura, de punto de fusión 133,5-135,5°.
- (b) A una solución agitada en metanol seco (10 cc) del
clorhidrato de amina utilizado en el apartado (a) anterior
(571 mg; 2,0 milimoles) se añade una solución de tóxido



potásico terciario (225 ug; 2,0 milimoles) en metanol seco (10 cc) para liberar la amina de su sal. La mezcla que contiene la amina libre se pone en reflujo y se mantiene a esta temperatura por 3,5 horas. La solución enfriada se decanta del cloruro potásico precipitado y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se extrae el residuo con varias porciones (3 x 30 cc) de acetato de etilo caliente. Los extractos combinados se filtran para eliminar las sales inorgánicas residuales y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo oleoso se solidifica cuando se tritura con éter para dar lactama, de punto de fusión 124-127°. Este material es idéntico a la (+)-eritro-lactama obtenida antes por pirólisis del clorhidrato de amina.

El clorhidrato del éster trimetilico del ácido (+)-eritro-1-amino-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

Se hidrogena durante dos horas utilizando como catalizador carbón paladiado al 10% (800 mg), una solución de éster trimetilico del ácido (+)-eritro-1-azido-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico (4,9 g) en metanol conteniendo ácido clorhídrico concentrado (1,33 cc). El catalizador se elimina por filtración de la mezcla reaccional. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el sólido blanco resultante cristaliza en metanol-éter para proporcionar el clorhidrato de (+)-eritro-amina, de punto de fusión 153-155°. La recrystalización en metanol-éter proporciona el material analíticamente puro, de punto de fusión 153-155°.

La (+)-eritro-azida utilizada anteriormente pue



de prepararse como sigue:

5. Se adiciona una solución de azida sódica (2,5 g) en agua (10 cc) a una solución de éster trimetílico del ácido (\pm)-eritro-1-mesiloxi-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico (6,56 g) en etanol (50 cc). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo por 2 horas y luego se elimina la mayoría del disolvente bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo y la solución se lava con agua (2 x), se seca ($MgSO_4$) y se concentra hasta sequedad para dar azida cruda. La azida pura se obtiene por cristalización en éter, de punto de fusión 70-71°.
- 10.

El eritro-mesilato utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

15. (a) Preparación del éster trimetílico del ácido (\pm)-eritro-1,2-dihidroxi-1,2,3-propantricarboxílico.

20. Se adiciona cloruro de acetilo (21 g) a una solución de gamma-lactona de ácido (\pm)-eritro-hidroxicitrico (21 g) en metanol (400 cc). La solución se lleva a reflujo y se mantiene a esta temperatura por 90 minutos y luego se enfría y se deja por la noche a temperatura ambiente. Se adiciona piridina suficiente (19 cc) para neutralizar la mezcla de reacción y luego se elimina el disolvente bajo presión reducida. El jarabe resultante se disuelve en agua (350 cc) y la solución se extrae con éter (5 x 100 cc). Los extractos etéreos se lavan ulteriormente a su vez con agua (2 x 100 cc). Se disuelve cloruro de sodio (125 g) en las fases acuosas combinadas y la solución se extrae con cloruro de metileno (1 x 350 cc; 3 x 125 cc). A su vez se lavan los extractos de cloruro de metileno
- 25.

16 MAY 1974

con salmuera y con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos de cloruro de metileno secos ($MgSO_4$) se concentran bajo presión reducida para proporcionar el éster trimetílico como un aceite viscoso.

5. (b) Preparación de éster trimetílico del ácido (\pm)-eritro-1-metiloxi-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico.

- (\pm)-eritro-diol crudo (23,7 g) preparado como anteriormente se disuelve en piridina (200 cc) y se adiciona a la solución enfriada (5°) de cloruro de metansulfonílico (7,2 cc). La mezcla de reacción se almacena a 0-5° por 150 minutos y luego se vierte en una mezcla de hielo-agua(1:1) que contiene ácido clorhídrico concentrado (210 cc). La solución resultante se extrae con cloruro de metileno (4 x 200 cc) y luego se lavan las fases orgánicas a su vez con salmuera y con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos de cloruro de metileno combinados se secan ($MgSO_4$), luego se decoloran (carbón) y se concentra bajo presión reducida para dar un aceite amarillo pálido. La trituración del residuo con éter proporciona mesilato crudo que recristaliza en cloruro de metileno-hexano para dar 21,7 g de material puro, de punto de fusión 104-106°.

EJEMPLO 5

Preparación de gamma-lactama del ácido (\pm)-eritro-1-amino-2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico.

25. Se deja a la temperatura del ambiente por 20 minutos una solución de la lactama de diéster preparada como en el ejemplo 4 (540 mg; 2,5 milimoles) en hidróxido de sodio 1N. La solución se pasa luego por una columna de una resina intercambiadora de cationes (Amberlite 120A:12



co) y se concentra bajo presión reducida el eluente ácido para proporcionar ácido sólido. La cristalización en metanol-acetato de etilo proporciona el material analíticamente puro, de punto de fusión 231-233°.

5.

REIVINDICACIONES

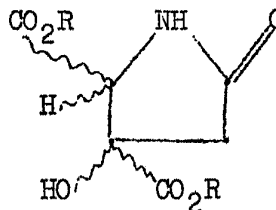
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisonales de la solicitud de patente española núm. 409192 depositada el 1º diciembre de 1972 con

10.

prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 204.290 del 2 de diciembre de 1971.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido cítrico de la fórmula

15.



(Ib)

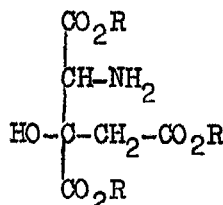
en la que

20.

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

y sus sales, caracterizado porque se cicliza un compuesto de la fórmula

25.



(Ia)

en la que

R tiene el significado antes indicado,



o una sal de adición de ácido respectiva, y, en el caso de que en la fórmula Ib, R sea alquilo inferior, se esterifica el compuesto obtenido de la fórmula Ib, en donde R es hidrógeno, y, en el caso de que en la fórmula Ib, sea hidrógeno, se saponifica un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en donde R es alquilo inferior, y finalmente en la formación de un antípoda óptico de un compuesto de la fórmula Ib se resuelve un racemato en sus antípodas ópticos resultantes y se aísla el antípoda deseado y, en caso deseado, se convierte en una sal un compuesto obtenido de la fórmula Ib.

5. 2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma particular de realización la ciclización de un compuesto de la fórmula Ia, en donde R es alquilo inferior, para formar el compuesto correspondiente de la fórmula Ib, se lleva a cabo mediante calentamiento a temperatura elevada en un disolvente orgánico inerte.

15. 3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la ciclización se lleva a cabo mediante calentamiento a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C.

20. 4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en otra forma particular de realización la ciclización de una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula Ia, en donde R es alquilo inferior, para formar el compuesto correspondiente de la fórmula Ib se lleva a cabo mediante calentamiento de dicha sal a una temperatura superior a su punto de

25.



fusión.

5. 5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque especialmente el clorhidrato de un compuesto de la fórmula Ia, en donde R es alquilo inferior, se calienta a una temperatura superior a su punto de fusión.

10. 6.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente cuando en la fórmula Ib, R es hidrógeno, para su realización y la de sus sales, se cicliza un compuesto de la fórmula Ia, en donde R es hidrógeno.

15. 7.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cuando particularmente en la fórmula Ib, R es metilo para su realización ó la de sus sales, se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula Ia, en donde R es metilo.

20. 8.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado, especialmente, porque en la formación del treo-isómero de un compuesto de la fórmula Ib o de una sal respectiva, se utiliza como material de partida el treo-isómero de un compuesto de la fórmula Ia.

25. 9.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado también especialmente, porque en la formación del eritro-isómero de un compuesto de la fórmula Ib o de una sal respectiva, se utiliza como material de partida el eritro-isómero de un compuesto de la fórmula Ia.

10.- Procedimiento para la preparación de de-

16 MAYO 1975
RECORDED

rivados del ácido cítrico.

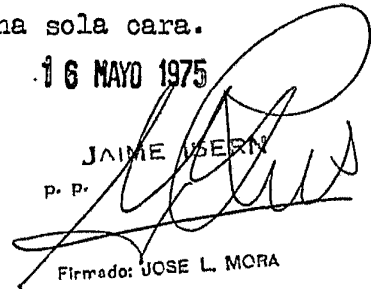
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 28 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 MAYO 1975

p.a.

JAIME BERN

p. p.



Firmado: JOSE L. MORA