



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION **443723**

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	P 24 60 891.1	21-12-74	Alemania Federal

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINOACIDOS CICLICOS"

71 SOLICITANTE (ES)
WARNER-LANDERT COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
201 Labor Road - MORRIS PLAINS, NEW JERSEY (U.S.A.)

72 INVENTOR (ES)
D. Gerhard Satainger, D. Johannes Hartenstein, D. Manfred Herrmann y D. Wolfgang Haldt, todos de nacionalidad alemana.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Francisco Garcia Cabrero

UNE A-4 MOD. 3106

7 ENE 1977

EMPLÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

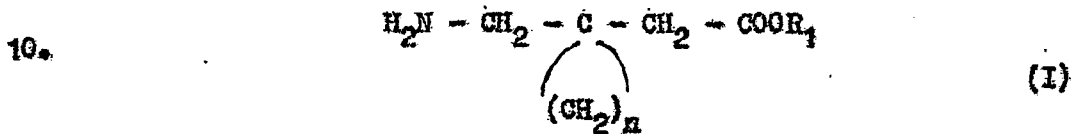
CONCEDIDA

**POOR
QUALITY**

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINOACIDOS CICLICOS"

5. La presente invención se relaciona con nuevos aminoácidos cíclicos y con su preparación.

Los compuestos de fórmula general:



15. en la que R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y n es 4, 5 ó 6 y sus sales farmacológicamente compatibles, han resultado poseer valiosas propiedades farmacodinámicas.

20. Los radicales alquilos inferiores de acuerdo con la presente invención son radicales alquilos de cadenas rectas o ramificadas que contienen hasta 8 átomos de carbono, y preferiblemente hasta 4, especialmente radicales metilos, etilos, isopropilos y butilos-terciarios.

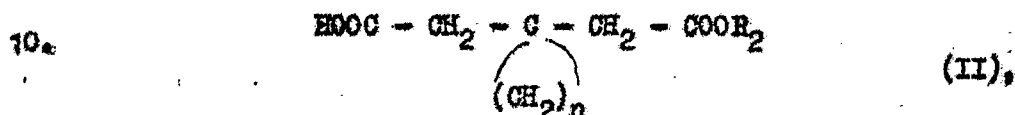
25. Los compuestos de fórmula general (I) muestran propiedades hipotérmicas y, en ciertos casos, propiedades narcótico-potenciadoras o sedantes. Se caracterizan también por una toxicidad extremadamente baja. En experimentos con animales, se descubrió también, sorprendentemente, un notable efecto protector contra la ramba o calambre inducido por la tiocsemicarbazida. Algunos de los compuestos según la presente invención ejercen también una considerable acción protectora contra el calambre por cardiazol. Así, estos nuevos compuestos (I) pueden usarse en la terapia de ciertas enfermedades cerebrales, por ejemplo en el tratamiento de ciertas formas

30.

de epilepsia, ataques de languidez o debilidad, hipoquinesia y traumas craneales. También producen una mejora de las funciones cerebrales. Por consiguiente, son también especialmente útiles en el tratamiento de pacientes geriátricos.

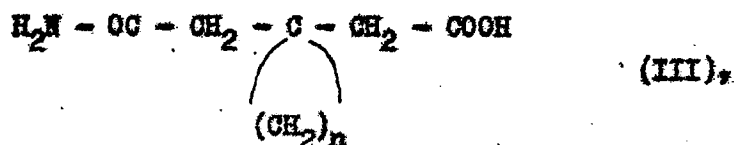
5. Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, por uno de los siguientes métodos:

a) conversión de un compuesto de fórmula general:



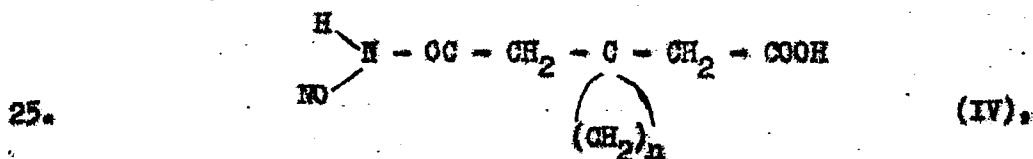
en la que R_2 es un radical alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono y n tiene el mismo significado que anteriormente, mediante un derivado ácido reactivo del mismo, a una azida que es luego sometida a la reordenación de Curtius; o

15. b) sujeción de un compuesto de fórmula general:



en la que n tiene el mismo significado que anteriormente, a la reordenación de Hofmann; o

c) sujeción de un compuesto de fórmula general:



en la que n tiene el mismo significado anterior, a la reordenación de Lossen.

30. Cuando se obtiene un aminoácido libre, puede esterificarse para dar un correspondiente éster alquilo inferior y/o el producto obtenido puede convertirse en una sal farmacológicamente compatible mediante reacción con un ácido o

una base,

Como los aminoácidos son sales anfóteras farmacológicamente compatibles, cuando R_1 es un átomo de hidrógeno, pueden ser sales de adecuados ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico o ácido ascórbico, pero también partiendo de los correspondientes hidróxidos o carbonatos, sales con metales alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo sodio, potasio, magnesio o calcio. También pueden prepararse sales con iones amónicos cuaternarios, por ejemplo con el ion tetrametil-amónico. Naturalmente, cuando R_1 es un radical alquilo inferior, sólo es posible formar sales con ácidos.

La reacción de los compuestos de fórmula general (II) tiene lugar de acuerdo con la bien conocida reordenación de Curtius. El grupo carboxilo libre se activa primeramente mediante conversión en un derivado reactivo, por ejemplo un haluro ácido o un anhídrido mezclado y subsiguientemente se reacciona con una azida adecuada, por ejemplo azida sódica. La azida ácida así obtenida se somete luego a descomposición térmica en un disolvente orgánico, por ejemplo benceno, tolueno o un alcohol, como etanol, durante la cual el nitrógeno es dividido y tiene lugar una reordenación intramolecular a un isocianato o, en presencia de un alcohol, a un uretano. Los isocianatos y los uretanos pueden convertirse fácilmente en las deseadas aminas primarias mediante hidrólisis básica o ácida.

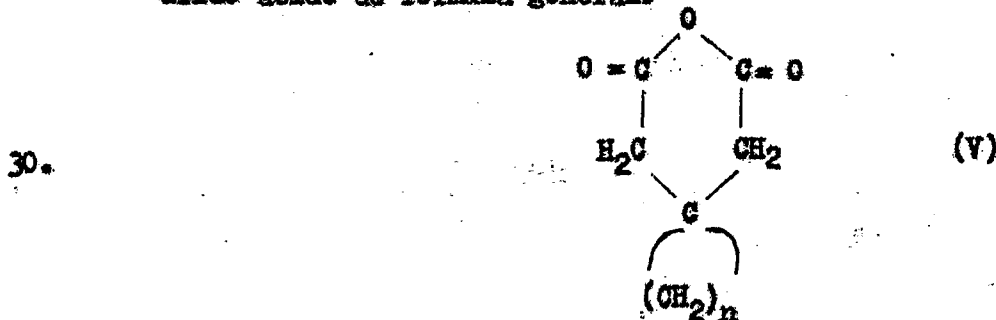
La bien conocida reordenación de Hofmann de compuestos de fórmula general (III) tiene lugar a través de isociana-

tos. En este caso, las amidas ácidas son puestas en reacción con hipohalitos metálicos alcalinos. Tras la hidrólisis del isocianato formado por reordenación anionotrópica, se forma la deseada amina, junto con dióxido de carbono.

5. La reordenación de Lossen de ácidos hidroxámicos de fórmula general (IV) tiene lugar también de manera similar. En este caso, se divide formalmente agua, formándose primariamente el correspondiente isocianato, cuya hidrólisis produce la deseada amina. Ordinariamente, los ácidos hidroxámicos son puestas en reacción con bases a través de sus derivados O-acilos, como por ejemplo los derivados O-acetilo, O-benzoylo y, preferiblemente, O-sulfonilo.

10. Si R_1 ha de ser un radical alquilo inferior, el grupo carboxilo de los aminoácidos obtenidos es esterificado bajo procedimientos conocidos. Más simplemente, la reacción puede efectuarse mediante disolución de un aminoácido libre de fórmula general (I) o una sal del mismo en un exceso del alcohol que sirve de componente de esterificación y ulterior saturación de la solución con cloruro de hidrógeno. El correspondiente hidrocloreuro éster aminoácido se obtiene así directamente. Si se desea trabajar sin exceso de alcohol, es posible entonces emplear los métodos de esterificación conocidos de la química de los aminoácidos, con enmascaramiento del grupo amino.

15. Los compuestos de fórmula general (II) usados como materiales iniciales pueden prepararse reaccionando un anhídrido ácido de fórmula general:



en la que n tiene el mismo significado anterior, con un mol de un alcohol de fórmula general:



en la que R_2 tiene el mismo significado anterior.

5. Los compuestos de fórmula general (V) son conocidos (véanse: J.C.S., 115, 686/1919; Soc., 99, 446; J.C.S., 117, 639/1920).

10. Algunos de los compuestos de fórmula general (III), así como los procedimientos para su preparación, son conocidos (véase Austral. J.C., 13, 127/1960) y pueden prepararse también, por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula general (V) con amoníaco. En este caso, es ventajoso trabajar con la más baja temperatura posible. Sin embargo, es también posible preparar primeramente, como se ha descrito antes, un semi-éster, reaccionar luego el grupo ácido carboxílico libre, por ejemplo con cloroformato etílico, y llevar a cabo seguidamente una reacción con amoníaco.

15. Los ácidos hidroxámicos de fórmula general (IV) pueden prepararse análogamente mediante reacción del anhídrido de fórmula general (V) con hidroxilamina.

20. Debido a su baja toxicidad, los compuestos de fórmula general (I) según la presente invención pueden administrarse entérica o parentéricamente dentro de amplios niveles de dosificación en forma líquida o sólida. Como solución inyectable, se emplea preferiblemente agua que contenga los habituales aditivos para soluciones inyectables, tales como agentes estabilizadores, agentes solubilizantes y/o neutralizadores.

25. Los aditivos de este tipo incluyen, por ejemplo, neutralizadores tartratos y citratos, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiamino-tetracético y sus sales atóxicas), así como polímeros de elevado peso molecular

30.

- (tales como óxido polietilénico líquido) para la regulación de la viscosidad. Materiales portadoras sólidos incluyen, por ejemplo, al almidón, lactosa, manitol, celulosa metilica, talco, ácidos silícicos altamente dispersados, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato cálcico, estearato magnésico, grasas animales y vegetales y polímeros sólidos de elevado peso molecular (tales como glicol polietilénico); composiciones adecuadas para su administración oral pueden contener también, si se desea, agentes aromatizantes y/o edulcorantes.

La dosificación individual para los compuestos de acuerdo con la presente invención puede ser de 5 a 50 mg parentéricamente y de 20 a 200 mg entéricamente.

- Así, la presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de fórmula general (I) y/o por lo menos una sal del mismo farmacológicamente compatible, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéutico sólido o líquido.

Los siguientes ejemplos se exponen para ilustrar la presente invención:

Ejemplo 1

Acido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético

- Se añaden a gotas, con agitación y enfriamiento a 0°C, 5,6 ml de trietilamina en 16 ml de acetona anhidra a una solución de 7,28 g de 1,1-ciclohexano-diacetato monometílico y luego se añade una solución de 3,6 ml de cloroformato etílico en 16 ml de acetona anhidra. Se agita adicionalmente la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C. y luego se le añade a gotas una solución de 3,4 g de azida sódica en 12 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C.

se vierte luego en agua helada y se extrae tres veces con cantidades de 50 ml de tolueno helado. Se secan los extractos combinados sobre sulfato sódico anhidro a 0°C y seguidamente se introducen a gotas en un matraz precalentado a 100°C. Se calienta luego la mezcla durante otra hora bajo reflujo y seguidamente se evapora en vacío. El 1-isocianato-metil-1-ciclohexano-acetato metílico crudo que queda se calienta bajo reflujo durante 3 horas con 50 ml de ácido clorhídrico al 20%. Después de enfriar la solución, se extrae tres veces con cantidades de 100 ml de cloroformo para separar la lactama de ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético formada como subproducto y se evapora la solución acuosa de ácido clorhídrico en vacío, cristalizando así ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético como el hidrocloruro; p.f., 117-118°C, después de su recristalización a partir de acetona/metanol/éter. Después de su recristalización a partir de metanol/éter, el punto de fusión del producto es de 129-133°C.

20. Análisis: $C_9H_{18}ClNO_2 \cdot 0,25 H_2O$
Calculado: C, 50,94%; H, 8,79%; Cl, 16,70%; N, 6,60%
Observado: 51,03% 8,56%; 16,34%; 6,84%.

Mediante tratamiento con un cambiador de iones básico y cristalización a partir de etanol/éter, se obtiene ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético puro; p.f., 162-166°C.

25. Análisis: $C_9H_{17}NO_2$
Calculado: C, 63,13%; H, 10,01%; N, 8,18%; O, 18,69%
Observado: 63,20%; 9,61%; 7,95%; 19,02%.

El 1,1-ciclohexano-diacetato monometílico usado como material inicial se prepara como sigue:

30. Se mezclan 32,8 g de anhídrido 1,1-ciclohexano-diacético con 7 g de metanol anhidro y se calienta bajo reflujo

durante 1 hora. Después de la evaporación de la mezcla de reacción en vacío, quedan 37,5 g de 1,1-ciclohexano-diacetato monometílico en forma de aceite amarillento.

Ejemplo 2

5. 1-aminometil-1-ciclohexano-acetato etílico

Se disuelven 10 g del ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético preparado de acuerdo con el ejemplo 1 en 50 ml de etanol anhidro y se saturan a 0°C con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se deja reposar la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se evapora en vacío y se recristaliza el residuo a partir de etanol/éter. Se obtiene 1-aminometil-1-ciclohexano-acetato etílico en forma de su hidrocloreuro; p.f., 161-163°C.

10.

Análisis: $C_{11}H_{22}ClNO_2$

15.

Calculado: C, 56,04%; H, 9,41%; N, 5,94%

Observado: 55,93%; 9,28%; 5,94%

Ejemplo 3

Ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético

20. Se disuelven 15,9 g de 1,1-cicloheptano-diacetato monometílico en 100 ml de acetona anhidra y, de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, se mezclan primeramente con 8,1 g de trietilamina en 30 ml de acetona, seguidamente con 9,8 g de clorofornato etílico en 30 ml de acetona anhidra y finalmente con 6,5 g de azida sódica en 20 ml de agua. Una vez que se ha producido la reacción, se extrae la mezcla como en el ejemplo 1 y la solución obtenida de azida 1,1-cicloheptano-diacetato monometílico se reordena en tolueno en el isocianato. El 1-isocianatometil-1-cicloheptano-acetato metílico obtenido se hierve durante 3 horas bajo reflujo en ácido clorhídrico al 20%. Tras su evaporación en vacío, se separa ácido 1-aminometil

25.

30.

-1-cicloheptano-acético en forma de su hidrocloruro, que es recristalizado a partir de metanol/acetona/acetato etílico; p.f., 69-72°C.

5. Análisis: $C_{10}H_{20}ClNO_2 \cdot 0,25 H_2O$
Calculado: C, 53,12%; H, 9,13%; Cl, 15,68%, N, 6,19%;
O, 15,88%
Observado: 53,29%; 9,03%; 15,73%; 6,16%;
15,77%

10. El 1,1-cicloheptano-diacetato monometílico usado como material inicial se prepara como sigue.

Se mezclan 13,7 g de anhídrido 1,1-cicloheptano-diacético con 2,36 g de metanol anhidro en 10 ml de benceno; y se hierven bajo reflujó durante 2 horas. Tras su evaporación, se obtienen 15,9 g de 1,1-cicloheptano-diacetato monometílico, que se elabora adicionalmente de modo directo.

15.

Ejemplo 4

Acido 1-aminometil-1-ciclopentano-acético

Variante A:

20. Se disuelven 17,0 g de ácido 1,1-ciclopentano-diacético monoamida en 15 ml de agua, junto con 4 g de hidróxido sódico. La solución obtenida se añade a gotas a -10°C, mientras se agita, a una solución de hipobromito sódico, preparada mediante la adición a gotas de 19 g de bromo a una solución de 24 g de hidróxido sódico en 250 ml de agua a -10°C. Se deja
25. calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, mientras se agita, y luego se calienta a 60°C durante 2 horas.

30. Después de su acidificación con ácido clorhídrico 12N, se extrae la mezcla de reacción tres veces con cantidades de 150 ml de cloruro metilénico y se evapora la fase acuosa en vacío. Se obtiene el hidrocloruro del ácido 1-aminometil-1-

5. ciclopentano-acético crudo mediante digestión del residuo con etanol y evaporación de la solución etanólica. Se convierte en el aminoácido libre mediante paso sobre un cambiador de iones en forma de OH. Después de separar el disolvente y recristalizar el residuo a partir de etanol/éter, se obtiene ácido 1-aminometil-1-ciclopentano-acético puro; p.f.: 171-172°C.

Análisis: $C_8H_{15}NO_2$

Calculado: C, 61,12%; H, 9,62%; N, 8,91%; O, 20,25%

10. Observado: 60,78%; 9,37%; 8,93%; 19,96%

La monoamida del ácido 1,1-ciclopentano-diacético que se usa como material inicial se prepara como sigue.

15. Se mezclan 30 g de anhídrido 1,1-ciclopentano-diacético, mientras se enfrían, con 60 ml de una solución acuosa al 20% de amoníaco. Una vez que ha tenido lugar la reacción, se separa el exceso de amoníaco en vacío y se acidifica la solución con ácido clorhídrico y luego se extrae con cloruro de metileno. Subsiguientemente, se separa el disolvente. La monoamida del ácido 1,1-ciclopentano-diacetato así obtenida puede elaborarse adicionalmente de modo directo.

20.

Variante B:

25. Se introducen 5,88 g de anhídrido 1,1-ciclopentano-diacético, mientras se enfría con agua helada, en una solución etanólica de hidroxilamina, preparada a partir de 2,5 g de benceno-sulfonato crudo de hidroxilamina y la cantidad equivalente de etilato sódico en 15 ml de etanol anhidro, con subsiguiente filtración. Se agita adicionalmente la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, se evapora la solución en vacío y se recoge el ácido hidroxámico crudo en 37 ml

30. de solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Mientras se enfría, se añaden 4,5 ml de sulfocloruro de benceno, a gotas. Se

- agita adicionalmente la mezcla de reacción durante 1 hora a 25°C, se mezcla con 14 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y se calienta luego la mezcla de reacción durante 45 minutos a 100°C. Después de enfriarse, se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado y luego se evapora hasta su secamiento en vacío. Se trata el residuo con etanol, se filtra y se concentra algo la solución etanólica. Cristaliza así ácido 1-aminometil-1-ciclohexanoacético con un bencenosulfonato que, de la manera antes descrita en la Variante A, se convierte en el aminoácido libre por medio de un cambiador de iones.
- 5.
- 10.

Ejemplo 5

Sal sódica del ácido 1-aminometil-1-ciclohexanoacético

15. Se mezcla una solución acuosa de ácido 1-aminometil-1-ciclohexanoacético (Ejemplo 1) con una cantidad equimolar de una solución 1N de hidróxido sódico. Seguidamente se evapora la solución en vacío hasta el comienzo de la cristalización. Después de la adición de isopropanol, el precipitado obtenido se filtra y seca. La sal sódica del ácido 1-aminometil-1-ciclohexanoacético empieza a sinterizar a unos 150°C y tiene un punto de fusión de 238°C.
- 20.

Análisis: $C_8H_{16}NO_2Na \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Calculado: C, 53,46%; H, 8,47%

25. Observado: 53,48%; 8,28%

De igual manera, reaccionando una solución acuosa molar de hidróxido cálcico con una solución de ácido 1-aminometil-1-ciclohexanoacético, se obtiene la sal cálcica.

30. La sal amónica análoga se fabrica reaccionando una solución etanólica de ácido 1-aminometil-1-ciclohexanoacético

con amoníaco. Después de su evaporación en vacío, se cristaliza el residuo a partir de metanol/éter. La sal amónica del ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético así obtenida tiene un punto de fusión de 145 a 150°C.

5.

Ejemplo 6

1-aminometil-1-ciclohexano-acetato metílico

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2, se reacciona hidrocioruro del ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético con metanol en presencia de cloruro de hidrógeno.

10.

Después de su evaporación en vacío, el residuo es recristalizado a partir de metanol/éter para dar 1-aminometil-1-ciclohexano-acetato metílico; p.f., 150-152°C (hidrocioruro).

Análisis: $C_{10}H_{20}ClNO_2 \cdot 1/4 H_2O$

Calculado: C, 53,15%; H, 9,13%; Cl, 15,69%; N, 6,20%

15.

Observado: 53,26%; 9,68%; 15,39%; 6,23%.

Ejemplo 7

1-aminometil-1-ciclohexano-acetato n-butílico

Se satura con cloruro de hidrógeno a 0°C una solución de hidrocioruro del ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético en n-butanol. Luego se calienta la mezcla de reacción a 110°C durante 2 horas, mientras se pasa a través de ella cloruro de hidrógeno. La solución así obtenida se evapora luego a 60°C y el residuo agitado se filtra con hexano y seca seguidamente. Se obtiene hidrocioruro de 1-aminometil-1-ciclohexano-acetato n-butílico en forma de un polvo blanco que tiene un punto de fusión de 106-109°C.

25.

Análisis: $C_{13}H_{26}ClNO_2 \cdot 1/4 H_2O$

Calculado: C, 58,20%; H, 9,96%; Cl, 13,21%; N, 5,22%

Observado: 58,21%; 9,69%; 13,45%; 5,36%.

30.

Ejemplo 8

Sal sódica del ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético

Se obtiene 1-aminometil-1-cicloheptano-acético del hidrocioruro del ejemplo 3 mediante paso de una solución acuosa a través de una resina de cambio iónico básica en forma OH. Se evapora la solución del aminoácido libre en vacío y el ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético obtenido en recristalizado a partir de etanol; p.f., 180°C.

5.

Análisis: $C_{10}H_{19}NO_2$

Calculado: C, 64,83%; H, 10,34%; N, 7,56%

Observado: 64,55%; 10,32%; 7,35%

10.

De acuerdo con el Ejemplo 5, se reacciona el aminoácido libre con una solución acuosa 1-molar de hidróxido sódico, para dar la sal sódica del ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético, que después de su recristalización a partir de metanol/isopropanol, sinteriza por encima de 140°C bajo una lenta descomposición.

15.

La correspondiente sal cálcica cristaliza en forma de plaquitas incoloras a partir de agua/acetona. La sal cálcica del ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético sinteriza por encima de 180°C sin señales de fusión.

20.

Ejemplo 9

1-aminometil-1-cicloheptano-acetato metílico

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 2, se esterifica hidrocioruro del ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético con metanol en presencia de cloruro de hidrógeno.

25.

Después de elaborar y cristalizar en isopropanol/éter/hexano, se obtiene 1-aminometil-1-cicloheptano-acetato metílico como hidrocioruro en forma de cristales incoloros que tiene un punto de fusión de 115-116°C.

Análisis: $C_{11}H_{22}ClNO_2$

30.

Calculado: C, 56,04%; H, 9,41%; Cl, 15,04%; N, 5,94%

Observado: 55,70%; 9,24%; 14,94%; 6,05%

Ejemplo 10

1-aminometil-1-cicloheptano-acetato n-butílico . Sul-
fonato de tolueno

5. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 7, se esterifica hidrocioruro del ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético con n-butanol en presencia de cloruro de hidrógeno, para dar hidrocioruro de 1-aminometil-1-cicloheptano-acetato n-butílico en forma de jarabe, que se mezcla con benceno y una cantidad equivalente de ácido p-tolueno-sulfónico. Se evapora la mezcla en vacío hasta su secamiento. Después de su
10. cristalización en cloroformo/éter/hexano, se obtiene 1-aminometil-1-cicloheptano-acetato n-butílico . p-tolueno-sulfonato, con p.f. de 116-118°C.

15. Análisis: $C_{21}H_{35}NO_5S$
Calculado: C, 60,99%; H, 8,53%; N, 3,39%
Observado: 60,97%; 8,68%; 3,91%.

Ejemplo 11

1-aminometil-1-ciclopentano-acetato . benceno-sulfo-
nato

20. De acuerdo con el ejemplo 1, se somete monometil-1,1-ciclopentano-diacetato a la reordenación de Curtius a través de la forma azida, para dar hidrocioruro del ácido 1-aminometil-1-ciclopentano-acético, con un p.f. de 110 a 120°C después de su recrystalización en etanol/éter.

25. Análisis: $C_8H_{16}ClNO_2$
Calculado: C, 49,61%; H, 8,33%; N, 7,23%
Observado: 49,63%; 8,12%; 7,23%.

30. El benceno-sulfonato del ácido 1-aminometil-1-ciclopentano-acético que se obtiene mediante reacción del aminoácido libre con ácido benceno-sulfónico en solución etanólica, tiene un punto de fusión de 171-173°C.

Análisis: $C_{14}H_{21}NO_5S$

Calculado: C, 53,31%; H, 6,71%; N, 4,44%

Observado: 53,44%; 6,77%; 4,58%.

Ejemplo 12

5.

1-aminometil-1-ciclopentano-acetato n-butílico

De acuerdo con el Ejemplo 7, se esterifica hidroclo-
ruro del ácido 1-aminometil-1-ciclopentano-acético con n-buta-
nol para dar hidrocloruro de 1-aminometil-1-ciclopentano-ace-
tato n-butílico, con p.f. de 50°C.

10.

El correspondiente p-tolueno-sulfonato que se obtiene
después de una repetida evaporación de la solución bencénica y
mediante adición de una cantidad equimolar de ácido p-tolueno-
sulfónico y recristalización en cloroformo/éter/hexano, tiene
un punto de fusión de 86-87°C.

15.

Análisis: $C_{19}H_{31}NO_5S$

Calculado: C, 59,19%; H, 8,11%; N, 3,63%

Observado: 59,35%; 7,99%; 3,88%.

N O T A

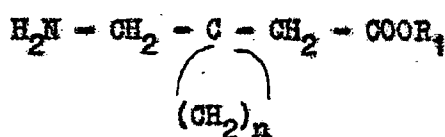
20.

La Patente de Invención que se solicita por veinte
años, para España, de acuerdo con la vigente legislación, de-
berá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINOACIDOS
CICLICOS", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Alema-
nia Federal nº P 24 60 891.1 de fecha 21 de diciembre de 1974,
según las características esenciales de las siguientes:

25.

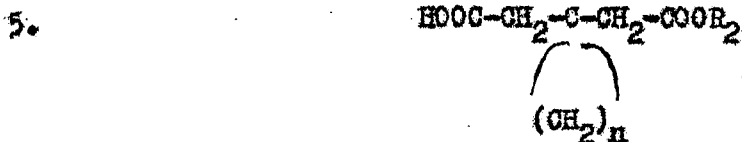
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de aminoácidos cí-
clicos de la fórmula general



30.

en la que R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior y n es 4, 5 ó 6; y sus sales farmacológicamente compatibles; en cuyo procedimiento un compuesto de la fórmula general

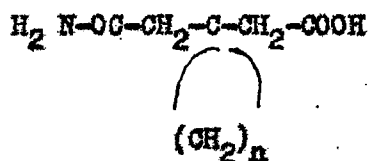


en la que R₂ es un radical alquilo que contiene hasta 8 átomos de carbono y n tiene el mismo significado que se señala anteriormente, es convertido mediante un derivado ácido reactivo a una azida que es luego sometido a la reordenación de Curtius.

10.

2^a.- Procedimiento de preparación de aminoácidos cíclicos de la fórmula general dada en la reivindicación 1^a, en el que un compuesto de la fórmula general

15.

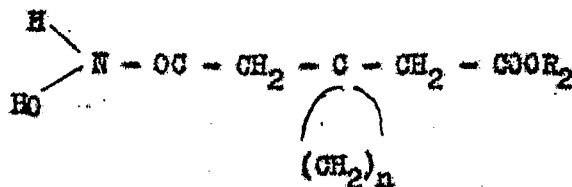


en la que n tiene el mismo significado que en la reivindicación 1^a, queda sujeto a la reordenación de Hofmann.

20.

3^a.- Procedimiento de preparación de aminoácidos cíclicos de la fórmula general dada en la reivindicación 1^a, en el que un compuesto de la fórmula general

25.



en la que R₂ y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1^a, queda sujeto a la reordenación de Lossen.

30.

4^a.- Procedimiento de preparación de aminoácidos cíclicos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 3^a en el que, cuando el producto obtenido es un ácido libre, es subsiguientemente esterificado para dar el correspondiente éster alquilo.

5.

5^a.- Procedimiento de preparación de aminoácidos cíclicos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 4^a, en el que, cuando R₁ es un átomo de hidrógeno, el producto obtenido se convierte en una sal con ácido orgánico o inorgánico apropiado o en un metal alcalino o sal alcalino-térrea.

10.

6^a.- Procedimiento de preparación de aminoácidos cíclicos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 4^a en el que, cuando R₁ es un radical alquilo inferior, el producto obtenido se convierte en una sal con un ácido orgánico o inorgánico apropiado.

15.

7^a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINOACIDOS CICLICOS.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, - 5 ABR. 1976.

WARNER-LAMBERT COMPANY

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P.F.

Firmado: M.^a Dolores Jorquera