

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	445660	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	28 FEB 1976		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		559.547	18 - 3 - 1975		EE.UU.

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

54	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para preparar ácidos W-acetileno-W-amino-alcanóicos y 2 -alquénicos.

71	SOLICITANTE (S)
	RICHARDSON-MERRELL Inc. (sociedad de EE.UU.)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	WILTON, Connecticut 06897 (EE.UU.) Ten Westport Road

72	INVENTOR (ES)
	1.- Brian Walter MET+CALF (nacionalidad australiana) 2.- Michel JUNG (nacionalidad francesa)

73	TITULAR (ES)
	RICHARDSON-MERRELL Inc. (sociedad de EE.UU.)

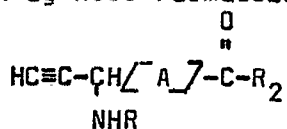
74	REPRESENTANTE
	D. Carlos Roeb Ungeheuer

POOR
QUALITY



1

Los compuestos novedosos de la siguiente fórmula general son agentes farmacológicos útiles:



5

R se elige de hidrógeno, alquilcarbonilo en donde la mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo en donde la mitad alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada, y $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{R}_{10}$

10

en donde R_{10} se elige de hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, y p-hidroxibencilo; R_2 se elige de hidroxilo, un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilamino inferior en donde la mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y $-\text{NH}-\underset{\text{R}_4}{\text{CH}}-\text{COOH}$ en donde R_4 se elige de hidrógeno,

15

un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo y p-hidroxibencilo; [A] se elige de $\overset{\text{R}_1}{\text{(-CH-)}}_n$ y $-\text{CH}=\text{CH}-$ en donde R_1 se elige de hidrógeno,

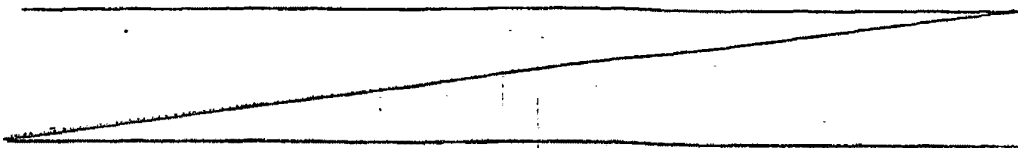
20

alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, y fenilo substituido en donde los substituyentes en el fenilo substituido pueden estar ligados en las posiciones orto, meta o para del anillo fenilo y se eligen de halógeno, alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono y alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; n es un entero de 1 a 5; y los lactamas de estos

25

compuestos en donde [A] representa $\overset{\text{R}_1}{\text{(-CH-)}}_n$; R y R_1 representan hidrógeno y n es el entero 2 ó 3; y las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales de los mismos.

30



28 FEB 1978

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Algunos estudios anteriores han demostrado que el ácido gamma-aminobutírico es un transmisor inhibitorio principal del sistema nervioso central, como lo indica, por ejemplo, Y. Godin y otros, Journal Neurochemistry, 16, 869 (1969), y que la perturbación de la excitación y la acción recíproca de la inhibición pueden conducir a estados de enfermedad tales como baile de San Vito de Huntington (The Lancet, 9 de noviembre de 1974, páginas 1122-1123), Parkinsonismo, esquizofrenia, epilepsia, depresión, hipercinesis y desórdenes depresivos maníacos, Biochem. Pharmacol., 23, 2637-2649 (1974). Se sabe que algunos compuestos elevan los niveles del cerebro del ácido gamma-aminobutírico, por ejemplo acetato de n-dipropilo [Simler y otros, Biochem. Pharm., 22, 1701 (1973)] mediante la inhibición competitiva de la transaminasa del ácido gamma-aminobutírico dando como resultado un efecto inverso que subsiste por sólo aproximadamente 2 horas. Asimismo, el ácido 4-aminotetróico [P. H. Beart y otros, J. Neurochem. 19, 1849 (1972)] es conocido como un inhibidor inverso competitivo de la transaminasa de ácido gamma-aminobutírico. Hemos encontrado ahora, inesperadamente, que los compuestos de nuestra invención son capaces de inhibir de manera inversa la transaminasa del ácido gamma-aminobutírico y aumentar de manera sigifi-

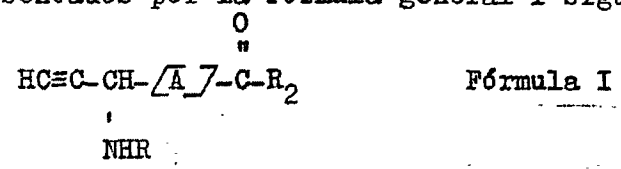
POOR
QUALITY



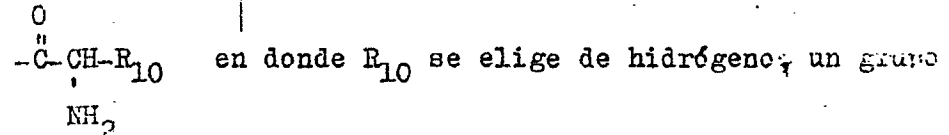
ficativa el nivel del cerebro del ácido gamma-aminobutírico en los animales, haciéndolos útiles en el tratamiento de los estados enfermizos antes mencionados. Además, este aumento es de larga duración (más de 24 horas) y, por lo tanto, los compuestos de la presente invención no solo son estructuralmente novedosos sino que son bastante diferentes en sus propiedades de los compuestos conocidos que elevan los niveles del cerebro del ácido gamma-aminobutírico sólo durante un corto período de tiempo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención pueden ser representados por la Fórmula general I siguiente:



R se elige de hidrógeno, alquilarcarbonilo en donde la mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-carbonilo en donde la mitad alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y puede ser recta o ramificada, y



alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo y p-hidroxibencilo; R₂ se elige de hidróxi, un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilamino inferior en donde la mi-

POOR QUALITY

28
28 FEB 1978

1

tad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y
-NH-CH-COOH en donde R_4 se elige de hidrógeno, un grupo
 R_4

5

alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de
carbono, bencilo y p-hidroxibencilo; $[A]$ se elige de

10

$(-\overset{R_1}{\text{CH}}-)_n$ y -CH=CH- en donde R_1 se elige de hidrógeno, al-
quilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo y fenilo
substituido en donde los substituyentes en el fenilo sub-
stituido pueden estar ligados en las posiciones orto, meta
y para del anillo fenilo y se eligen de halógeno, alcoxí
inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo inferior
de 1 a 4 átomos de carbono; n es un entero de 1 a 5; y

15

las lactamas de estos compuestos en donde $[A]$ represen-
ta $(-\overset{R_1}{\text{CH}}-)_n$; R y R_1 representan hidrógeno y n es el entero
2 ó 3; y las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros
ópticos individuales de los mismos.

20

Los compuestos de la fórmula general I son úti-
les como sedantes. Los compuestos de la fórmula general -
I en donde $[A]$ representa -CH=CH- y $(-\overset{R_1}{\text{CH}}-)_n$ en donde
 R_1 es hidrógeno, y n es un entero de 1 a 5, es decir, los
25 compuestos de la siguiente Fórmula general II y las lacta-
mas de los compuestos de la Fórmula II en donde $[A]$ re-
presenta $(-\text{CH}_2-)_n$ y n es el entero 2 ó 3, representados
por la Fórmula III, son útiles como inhibidores de la -

30

POOR
QUALITY

28 FEB 1964

1

5

10

15

20

25

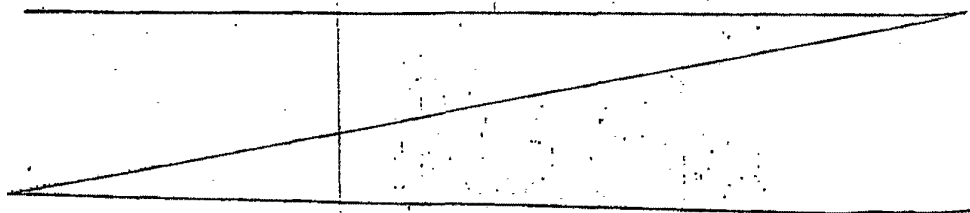
30

transaminasa del ácido gamma-aminobutírico resultante del aumento en los niveles cerebrales del ácido gamma-aminobutírico, haciendo los compuestos útiles en el tratamiento de desórdenes de la función del sistema nervioso central, que consiste del movimiento involuntario asociado con la corea de Huntington (baile de San Vito), Parkinsonismo, efectos extrapiramidales de las drogas, por ejemplo neurolépticos, desórdenes de ataque asociados con epilepsia, del retiro del alcohol, del retiro de barbitúricos, psicosis asociada con esquizofrenia, depresión, depresión maníaca e hipercinesis. Los compuestos de esta invención son útiles asimismo como agentes hipotérmicos, miorelajantes, agentes colinérgicos, agentes antibacterianos, agentes anti convulsivos, analgésicos, agentes anorexigénicos, agentes antiobesidad, tranquilizantes, sedantes y estimulantes del sistema nervioso central.



Fórmula II

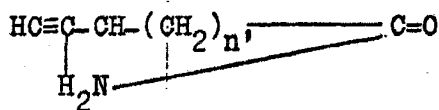
En la fórmula II anterior, los grupos sustituyentes R y R₂ tienen los significados definidos en la fórmula general I, y [A'] se elige de -CH=CH- y (-CH₂)_n en donde n es un entero de 1 a 5, y las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales;



POOR QUALITY

28 FEB 1976

1



Fórmula III

5

En la Fórmula III anterior, n' es el entero 2 ó 3; y las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10

Según se usa en la presente, el término alquil-carbonilo inferior significa el grupo substituyente -
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{alquilo}(\text{inferior}). \end{array}$

15

Según se usa en la presente, el término alcoxi-carbonilo significa el grupo substituyente
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{O}-\text{alquilo}(\text{inferior}) \end{array}$ en donde la mitad de alquilo inferior puede ser recta o ramificada.

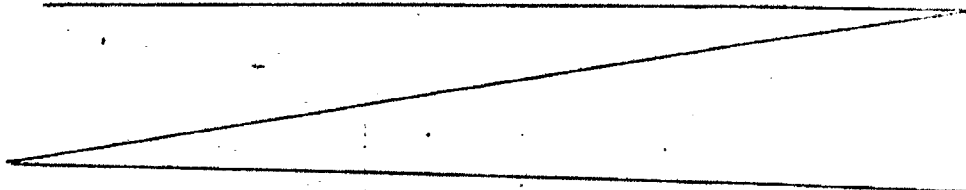
20

Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo inferior de cadena recta de 1 a 4 átomos de carbono a que se hace referencia en la presente son, metilo, etilo, n-propilo y n-butilo, y los grupos alquilo inferior de cadena ramificada de 1 a 4 átomos de carbono son, isopropilo, isobutilo, y terc-butilo.

25

Ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi inferior de cadena recta de 1 a 4 átomos de carbono, que se usan en la presente son, metoxi, etoxi, n-propoxi y n-butoxi.

30





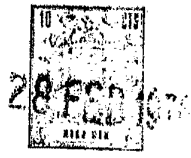
1 y de los grupos alcoxi inferior de cadena ramificada de 1 a 4 átomos de carbono son, isopropoxi, isobutoxi y terc- butoxi.

5 Ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi rectos o ramificados de 1 a 8 átomos de carbono, como se usan en la presente son, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, neopentoxi, pentoxi, octiloxi, heptiloxi y hexiloxi.

10 Ejemplos ilustrativos de grupos alquilamino inferior que R_2 puede representar son, metilamino, etilamino, n-propilamino y n-butilamino.

15 Ejemplos ilustrativos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención, incluyen las sales de adición de ácido no-tóxicas formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, - bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos - tales como ácidos metano sulfónico, salicílico, maléico, malónico, tartárico, cítrico y ascórbico; y las sales no tóxicas formadas con bases inorgánicas u orgánicas tales como aquellas de los metales alcalinos, por ejemplo sodio, potasio y litio, metales alcalino térreos, por ejemplo, calcio y magnesio, metales ligeros del Grupo III A, por -
20 ejemplo, aluminio; aminas orgánicas tales como aminas - primarias, secundarias o terciarias, por ejemplo ciclohexilamina, etilamina, piridina, metilaminoetanol, etancl-
25

30

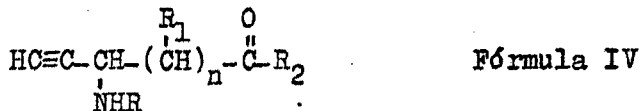


1

amina, y piperazina. Las sales se pueden preparar por medio de métodos convencionales.

5

Los compuestos de esta invención en donde [A] representa el grupo $(-\overset{R_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-)_n$ pueden ser representados por la fórmula IV siguiente:

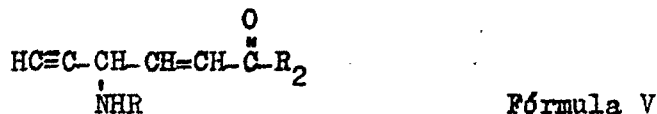


10

en donde los sustituyentes R, R₁, R₂ y n tienen los significados definidos en la Fórmula general I.

15

Los compuestos de esta invención en donde [A] representa -CH=CH- pueden estar representados por la fórmula V siguiente:



20

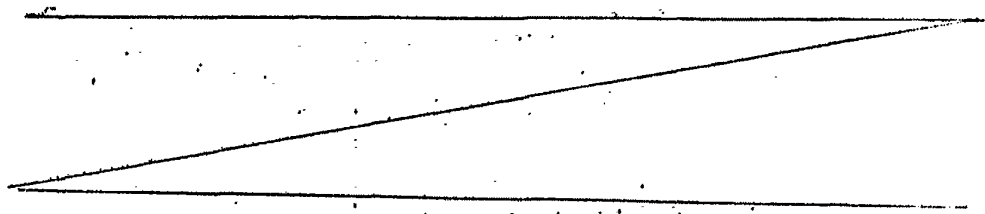
en donde los sustituyentes R y R₂ tienen los significados definidos en la fórmula general I.

25

Las lactamas que se encuentran incluidas dentro del ámbito de esta invención están representadas por los compuestos de la fórmula general III, que se ha descrito arriba en la presente.

30

Ejemplos ilustrativos de los compuestos de esta invención, son los siguientes:

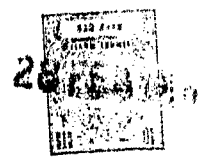




1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31

ácido 3-amino-4-ino-pentanóico,
ácido 4-amino-5-ino-hexanóico,
ácido 7-amino-8-ino-nonanóico,
ácido 6-amino-3-etil-7-ino-octanóico,
ácido 4-amino-2-(p-anisil)-5-ino-hexanóico,
ácido 5-amino-3-(p-anisil)-6-ino-heptanóico,
N-metil-(2-amino-3-ino-butan-1-il)carboxamida,
ácido 4-amino-3-fenil-5-ino-hexanóico,
ácido 4-amino-5-ino-1-oxo-hexan-1-ilaminoacético,
ácido 5-metoxicarbonilamino-6-ino-heptanóico,
éster metílico de ácido 3-amino-4-ino-pentanóico,
ácido 4-amino-2-eno-5-ino-hexanóico,
ácido 4-acetilamino-5-ino-hexanóico,

Los compuestos preferidos de esta invención -
son aquellos de la Fórmula general II. Los compuestos -
más preferidos de esta invención, son aquellos de la Fór
mula general II en donde el grupo R₂ substituyente es hidró
xi o alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono. Los compuestos -
aún más preferidos de esta invención son aquellos de la
Fórmula general II en donde el grupo R₂ substituyente es
hidroxi, y n es el entero 1 ó 2. Un grupo aún más prefe-
rido de compuestos de esta invención, es aquel de la Fór
mula general II en donde el grupo R₂ substituyente es hi-
droxi, n es un entero de 1 ó 2 y R es hidrógeno. De los
compuestos preferidos de esta invención, los isómeros (+)

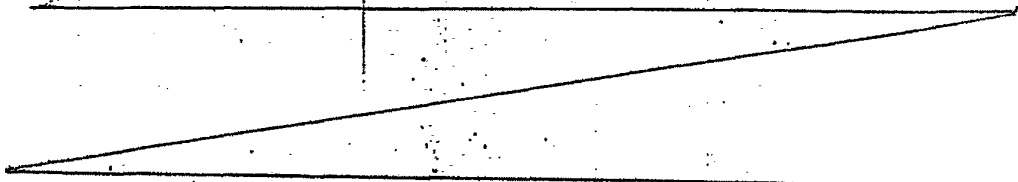


1
5
10
15
20
25
30

son los compuestos que mejor se prefieren.

Los compuestos de esta invención tienen una variedad de usos farmacológicos. Los compuestos de esta invención son útiles como sedantes. Los compuestos de la fórmula general II son útiles como inhibidores de la transaminasa del ácido gamma-aminobutírico resultante del aumento de los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico - que hace a los compuestos útiles en el tratamiento de desórdenes de la función del sistema nervioso central que consiste de movimiento involuntario asociado con la corea de Huntington (baile de San Vito), Parkinsonismo, efectos extrapiramidales de las drogas, por ejemplo neurolepticos, desórdenes de ataque asociados con epilepsia, del retiro del alcohol y del retiro de barbitúricos, psicosis asociada con esquizofrenia, depresión y depresión maníaca e hiper-cinesia. Los compuestos de esta invención son también útiles asimismo como agentes hipotérmicos, miorelajantes, agentes colinérgicos, agentes antibacterianos, agentes anticonvulsivos, analgésicos, agentes anorexigénicos, agentes antiobesidad, tranquilizantes, sedantes, y estimulantes del sistema nervioso central.

Las propiedades sedantes de los compuestos de esta invención se determinaron midiendo la actividad motriz espontánea en roedores mediante el procedimiento descrito por P. Dews, Brit. J. Pharmacol. 8, 46 (1953). Por ejem-





1

plo, administración de entre 100-200 mg/kg (miligramos por kilogramo) del compuesto ácido 4-amino-5-ino-hexanóico, ya sea por la vía intravenosa, intraperitoneal u oral a ratones o ratas, produce una actividad motriz substancialmente disminuída que aparece una hora después de la administración del compuesto y es aún observada 40 horas después de la administración.

5

10

15

20

25

30

La habilidad de los compuestos de las fórmulas generales II y III para inhibir la transaminasa del ácido gamma-aminobutírico se determina midiendo in vitro e in vivo la actividad de la transaminasa del ácido gamma-aminobutírico. Los niveles del ácido gamma-aminobutírico son notablemente aumentados en los cerebros de los ratones y las ratas después del tratamiento con compuestos de la fórmula general II con dosificaciones de entre 25-200 mg/kg por medio de las vías parenteral y oral. Esta habilidad es demostrada además mediante el efecto protector de este tratamiento en ataques endiagénicos en ratones de raza DBA medida por el método general descrito por Simler y otros, Biochem. Pharmacol. 22,1701 (1973), que se usa concurrentemente para saber si existe actividad anti-epiléptica. Por ejemplo, la administración de entre 50-200 mg/kg de ácido 4-amino-5-ino-hexanóico a ratones de raza DBA que son susceptibles a los ataques endiagénicos, da como resultado la completa protección de una hora después del tratamiento,

28 FEB 1957

1

permaneciendo esta protección durante más de 16 horas.

5

10

15

La habilidad de los compuestos de esta invención a dosificaciones que varían de 50 a 200 mg/kg, para aliviar la ptosis de la reserpina ha sido demostrada por la prueba clásica de B. Rubin y otros, *J. Pharmacol*, 120, 125 (1957), que se usa concurrentemente para determinar la actividad anti-depresiva. Por ejemplo, en una inyección intraperitoneal de 50 mg/kg de ácido 4-amino-5-ino-hexanóico en ratones, una hora después de una inyección intravenosa de 2 mg/kg de reserpina disuelta en 2% de ácido ascórbico/agua da como resultado una apertura palpebral de 5,5, tres horas después de la administración de la droga comparado con 6.5 para los animales de control administrados con la reserpina.

20

25

30

La habilidad de los compuestos de esta invención para iniciar la pérdida de peso de cuerpo en ratas, ha sido demostrada mediante el peso de animales que fueron administrados con dosificaciones diarias que variaban de 10 a 50 mg/kg de estos compuestos. Por ejemplo, ratas que pesaban 190 g. se les administró durante 4 días dosificaciones orales de 25 mg/kg de ácido 4-amino-5-ino-hexanóico (la cual no es una dosis sedante) sólo pesaron 170 gramos comparados con 250 gramos para los animales del mismo grupo a los cuales se les administró salina durante el mismo período.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados oral o parenteralmente a los animales, en particular animales de sangre caliente y mamíferos y humanos bien sea solos o en la forma de preparaciones farmacéuticas que contengan como ingrediente activo los compuestos de esta invención para lograr el efecto deseado. Las preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de esta invención y portadores farmacéuticos convencionales se pueden usar en formas de dosificación unitaria tales como sólidos, por ejemplo tabletas, píldoras y cápsulas, o soluciones, suspensiones o elixires líquidos para administración oral ó soluciones, suspensiones y emulsiones líquidas para uso parenteral. La cantidad de los compuestos administrados puede variar sobre una amplia escala para proveer de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso de cuerpo del paciente por día. Las dosificaciones unitarias de estos compuestos pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 50 mg. a 2000 mg. de los compuestos y se pueden administrar, por ejemplo, de una a cuatro veces al día. Se ilustran a continuación, - ejemplos de las preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de esta invención:

Por Tableta

- (a) ácido 3-amino-4-ino-pentanóico . 100.0 mg
- (b) almidón de trigo 15.0 mg



1

Por Tableta

- (c) lactosa 33.5 mg
- (d) estearato de magnesio 1.5 mg

5

Se usó una porción del almidón de trigo para hacer una pasta de almidón granulada que junto con el resto del almidón de trigo y la lactosa se granuló, tamizó y mezcló con el ingrediente activo (a) y el estearato de magnesio. La mezcla se comprimó en tabletas que pesaban 150 mg cada una.

10

La siguiente es una composición ilustrativa para una inyección parenteral, en donde las cantidades son sobre bases de peso a volumen:

15

- | | <u>Cantidad</u> |
|--------------------------------------|---------------------|
| (a) ácido (+)4-amino-5-ino-hexanóico | 100.0 mg |
| (b) cloruro de sodio | cantidad suficiente |
| (c) agua para inyección para hacer | 20 ml |

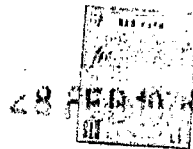
20

Se preparó la composición disolviendo el ingrediente activo (a) y cloruro de sodio suficiente en agua para inyección para hacer isotónica la solución, La composición puede ser distribuída en una sola ampolleta que contenga 100 mg de ingrediente activo para dosificaciones múltiples ó en 20 ampolletas para dosificación individual.

25

La siguiente es una composición ilustrativa para cápsulas de gelatina dura:

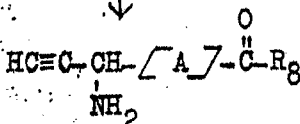
30



1

1. reactivo de alquilación
2. ácido o base

5



Fórmula VI

10

En la secuencia de reacción anterior, [A] tiene el significado definido en la Fórmula general I; R₈ se elige de hidroxilo, un alcoxi inferior recto ó ramificado de 1 a 8 átomos de carbono y un grupo alquilamino inferior en donde la mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R₅ se elige de un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo y *n*-propilo; R₆ se elige de hidrógeno y fenilo; y R₇ se elige de fenilo, *terc*-butilo y trietilmétilo.

15

20

En la reacción anterior, el compuesto 1 derivado de propargilamina protegida, se trata con una base fuerte para formar el carbanión intermedio. Bases fuertes adecuadas son aquellas que sustraerán un protón del carbono adyacente a la mitad de acetileno, por ejemplo alquil litio, por ejemplo butil litio, o fenil litio, dialquilamida de litio, por ejemplo diisopropilamida de litio, amida de litio, butilato de potasio terciario, amida

25

30



1

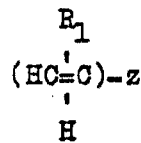
de sodio, e hidróxido de sodio.

5

Enseguida de la adición de la base, se añade el reactivo de alquilación. Los reactivos de alquilación usados en la reacción anterior se eligen de los derivados que tienen las estructuras.

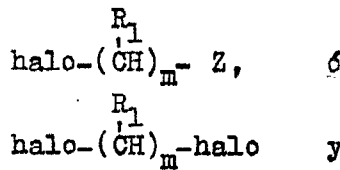
(A) cuando [A] es $-(\overset{R_1}{\underset{|}{\text{CH}}})_n-$ y n es igual a 2,

10



(B) cuando [A] es $-(\overset{R_1}{\underset{|}{\text{CH}}})_n-$ y n es igual a 1 ó 3 a 5,

15



20

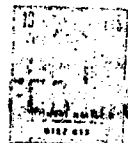
(C) cuando [A] es $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $\text{haloCH}=\text{CHCOR}_9, \quad \delta$
 $\text{HC}=\text{C}-\text{COR}_9$

25

en donde R_1 tiene el significado definido en la Fórmula general I; Z se elige de ciano o $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_9$; R_9 se elige de un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono; m es el entero 1 ó 3 a 5; y halo es yodo o bromo.

30

--	--



1

5

10

15

20

25

30

Cuando el reactivo de alquilación usado es el derivado di-haloalquilo, como se describe en (B), subsecuente a la reacción de alquilación, el omega-halógeno se desplaza con cianuro, y cuando Z es ciano, la mezcla de reacción se trata con un ácido o una base para hidrolizar el nitrilo al derivado del ácido o amida correspondiente como está representado por la fórmula VI, mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. De manera similar, los grupos protectores, es decir, los grupos protectores de amino y el acetilamino y las funciones éster o amida, si sedesea, se pueden eliminar con ácido acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico o tolueno sulfónico o una base acuosa, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Los grupos protectores se pueden eliminar asimismo haciendo uso de hidrazina o fenilhidrazina.

La reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente aprótico, por ejemplo benceno, tolueno, éteres, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, dimetil formamida, dimetil acetamida, hexametil fosforamida y hexametil fosforotriamida. La temperatura de reacción varía de -120°C a aproximadamente 25°C , y una temperatura de reacción que se prefiere es de aproximadamente -70°C . El tiempo de reacción varía de 1/2 hora a 24 horas. Los derivados de propargilamina protegidos, compuesto 1, se



1

preparan mediante la adición de los grupos protectores en la función acetileno y la función de nitrógeno de la propargilamina. La protección de la función del nitrógeno de propargilamina se logra mediante la formación, de una manera conocida, de una base de Schiff con un compuesto - que lleva un carbonilo no-enolizable, tal como benzaldehído, benzofenona, o trialkilacetaldéhidó. La protección de la función acetilénica se logra haciendo reaccionar la base de Schiff arriba mencionada con cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo ó cloruro de trialkilsililo que forman, de una manera conocida (E. J. Corey y H. A. Kirst, Tetrahedron Letters, 1968, 5041), los derivados de trialkilsililo correspondientes.

5

10

15

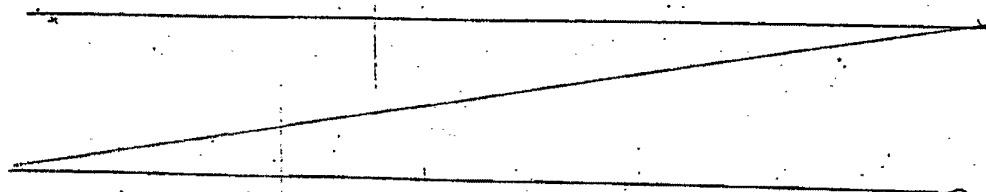
Los reactivos de alquilación usados en la reacción anterior, son conocidos en la técnica o se pueden preparar por medio de procedimientos bien conocidos en la técnica.

20

25

Los compuestos de esta invención donde R representa alquil-carbonilo se preparan del ácido correspondiente en donde R representa hidrógeno, haciendo uso del anhídrido de ácido apropiado o haluro de ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico o ácido valérico. Los derivados de la amida se pueden aislar como el ácido o su derivado, por ejemplo, el éster mediante la conversión del ácido al haluro de ácido, por ejemplo por medio de -

30





1

tratamiento con cloruro de tionilo seguido por alcoholisis, para dar el éster apropiado mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica.

5

Los compuestos de esta invención en donde R representa alcoxicarbonilo se preparan del ácido correspondiente en donde R representa hidrógeno usando un cloroformiato de alquilo apropiado, por ejemplo cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de n-propilo, cloroformiato de n-butilo, cloroformiato de isobutilo ó cloroformiato de terc-butilo, en presencia de una base mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

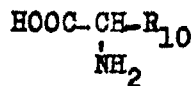
10

Los compuestos de la fórmula general I en donde

15

R es $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}-\text{R}_{10} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$, se preparan mediante el tratamiento de un éster de un compuesto de la fórmula I, en donde R es hidrógeno, con un ácido protegido de la fórmula:

20



25

en donde la función amino está protegida con un grupo de bloqueo adecuado, tal como benciloxicarbonilo ó terc-butoxicarbonilo. Se puede usar ya sea el ácido libre o un derivado reactivo del mismo, por ejemplo un anhídrido de ácido. Cuando se usa el ácido libre, se usa un agente deshidratante tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida. El sustituyente R₁₀ tiene el significado definido en la fó

30



1

mula general I.

5

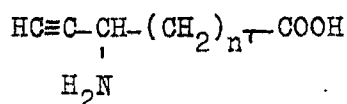
10

15

Los compuestos de esta invención en donde R₂ representa -NH-CH-COOH se preparan del derivado del ácido correspondiente en donde la función amino está protegida con un grupo de bloqueo adecuado, tal como benciloxicarbonilo ó terc-butoxicarbonilo. Los derivados protegidos de amino bien sean como el ácido libre, en cuyo caso se usa un agente deshidratante tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, o un derivado reactivo del ácido, tal como un anhídrido de ácido, se hacen reaccionar con un compuesto de la estructura NH₂-CH-COOR₁₁ en donde R₄ tiene el significado definido en la Fórmula general I, y R₁₁ es un grupo alquilo inferior, por ejemplo metilo ó etilo, seguido por la hidrólisis de la base para eliminar el grupo protector mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

20

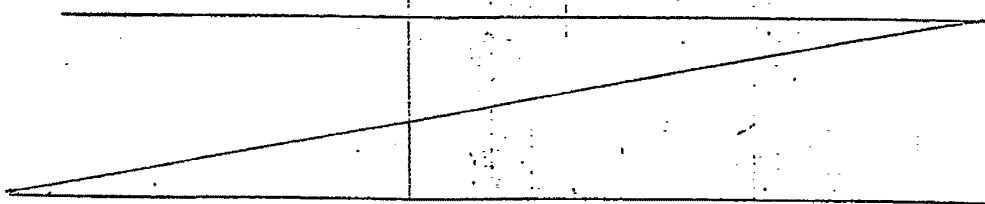
Las lactamas de esta invención, descritas por la Fórmula general III, se preparan del amino ácido correspondiente, es decir, un compuesto de la fórmula:



25

o su éster, en donde n' es el entero 2 ó 3, mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el tratamiento del amino ácido con un

30





1

agente de deshidratación tal como dicitclohexilcarbodiimida o mediante calentamiento del derivado del éster apropiado.

5

10

Los isómeros ópticos de los compuestos de esta invención se pueden separar haciendo uso de un derivado de ácido (+) ó (-) binaftilfosfórico o una sal de este derivado y una base ópticamente activa mediante el método descrito por R. Viterbo y otros, en Tetrahedron Letters 48, 4617-4620 (1971) y en la patente de los Estados Unidos 3,848,030.

Los ejemplos específicos siguientes son ilustrativos de los compuestos de esta invención.

15

Ejemplo 1

PROPAN-1-INO-3-IMINOBENCULO

20

Se trató una solución de propargilamina (26.1 g. 0.47 M) y benzaldehído (52 g, 49 M) en benceno (150 ml) con $MgSO_4$ (20 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se filtró. Se eliminó el exceso de agua por medio de destilación azeotrópica, la solución se concentró y el residuo se destiló para dar propan-1-ino-3-iminobenculo (55.5 g, 82%) p. de e. 107-110°C (10 mm Hg).

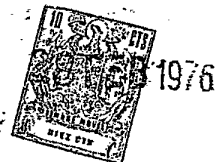
25

Ejemplo 2

1-TRIMETILSILIL-1-PROPINIL-3-IMINOBENCULO

Se añadió a una solución mecánicamente agitada

30



de propan-1-ino-3-iminobencilo (43.5 g. 0.30 M) en tetra-
hidrofurano (400 ml) a 0°C, durante 30 minutos, bromuro
de magnesio etilo (285 ml de una solución 1.12 M, 0.316M).
Después de 30 minutos a 0°C la solución resultante se tra-
tó con una solución de cloruro de trimetilsililo (32.4 g,
0.30 M) en tetrahidrofurano (100 ml), la adición tomó 45
minutos. Después de agitar a 0°C durante 1-1/2 horas adi-
cionales, la solución se trató con salmuera (8 x 100 ml),
luego se secó y concentró sobre un rotor de vapor. El resi-
duo se destiló hasta obtener un líquido (52.2 g, 80%) p.
de e. 92-110°C, 0.6 mm Hg. Se destiló de nuevo una ali-
cuota para dar 1-trimetilsilil-1-propinil-3-iminobencilo.

Ejemplo 3

ACIDO 4-AMINOC-5-INO-HEXANOICO

Se añadió, a 11.25 g (50 mM) de 1-trimetilsilil-
1-propinil-3-iminobencilo en 500 ml de tetrahidrofurano,
n-butillitio (25 ml de una solución 2 M, 50 mM) a -70°C.
Después de 20 minutos a -70°C, se añadió acrilato de me-
tilo recientemente destilado (4.3 g, 50 mM). Después de
30 minutos a -70°C, se añadieron 10 ml de agua y la mez-
cla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente.
Se evaporó entonces el tetrahidrofurano y se añadió HCl
concentrado (20 ml) en agua (150 ml) y la mezcla se ca-
lentó a reflujo durante la noche. Tras el enfriamiento,
la solución acuosa se lavó con cloruro de metileno, se -

28 FEB 1976

1

ajustó a un pH de 8 y se extractó de nuevo con cloruro de metileno. La base acuosa se ajustó a un pH de 6. El producto se aisló mediante cromatografía de intercambio de iones sobre una resina ácida, seguido por recristalización de etanol-agua.

5

Ejemplo 4

ACIDO 3-AMINO-4-INO-PENTANOICO

10

Se disolvió, en 250 ml de tetrahidrofurano, 3.8g (17.75 mM) de 1-trimetilsililpropan-1-ino-3-iminobencilo y la solución se enfrió a -78°C . Se añadió a la solución, sucesivamente, 9 ml de tetrametiletlenodiamina y 9 ml de n-butillitio 2-molar. Después de unos cuantos minutos, se añadió con agitación, 2.98 g (17.75 mM) de bromoacetato de etilo disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se detuvo el enfriamiento y se añadieron 100 ml de agua saturada de NaCl.

15

La mezcla de reacción se extrajo con éter y la fase orgánica se secó y concentró y se obtuvieron 6.5 gramos de un residuo oleoso.

20

Una mitad del residuo anterior se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 30 ml de HCl 6N. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y los componentes neutrales de la mezcla de reacción se extrajeron con cloruro de metileno en condiciones básicas y ácidas. La fase orgánica se evaporó a la sequedad y se -

25

30



1

aplicó sobre una columna de Amberlite I.R. 120 H. Las fracciones eluidas con NH₄OH 1 N se recogieron, se evaporaron a la sequedad y se recrystalizaron de EtOH/H₂O 1:1 para dar 50 mg de ácido 3-amino-4-ino-pentanóico.

5

C₅H₇NO₂ Calculado : C: 53.08 H: 6.25 N: 12.38

Encontrado: C: 53.23 H: 6.40 N: 12.19

10

I.R. (película) 32 cm⁻¹ (C CH)
2150 cm⁻¹ (C C, N⁺H₂)
1570 cm⁻¹ (COO⁻)
Ejemplo 5

ACIDO (-) 4-AMINO-5-INO-HEXANOICO y

ACIDO (+) 4-AMINO-5-INO-HEXANOICO

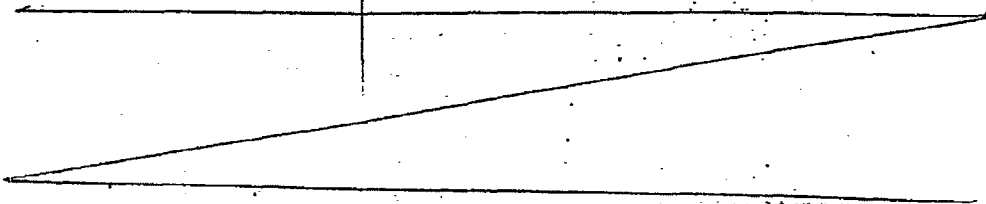
15

Se disolvieron 300 mg del compuesto racémico ácido 4-amino-5-ino-hexanóico en 5 ml de metanol absoluto y se añadieron 900 mg. de ácido (+) binaftilfosfórico (BNPA). Después de que la solución es casi clara y ha sido filtrado un residuo sólido eventual, el disolvente se evaporó y el residuo seco se disolvió a aproximadamente 80°C en EtOH/H₂O 1:1. Tras enfriamiento, se recogieron 440 mg del enantiómero cristalizado A. El licor madre se trató con HCl 1/N a pH de 1 y se filtró. El pH del filtrado se ajustó a 6 y se filtró a través de una columna de Amberlite I.R. 120. El amino ácido se eluyó con NH₄OH 1M. Después de evaporar a la sequedad, el residuo se recrystalizó en EtOH/H₂O 9:1 y se obtuvieron 40

20

25

30





1

miligramos de ácido (-) 4-amino-5-ino hexanóico: (alfa)_D²⁰
= -29 (H₂O C: 1.33).

5

Se procesaron 440 mg de enantiómero A de la misma manera que el licor madre correspondiente. Después de recristalización en etanol agua (9:1), se obtuvieron 30 - mg de ácido (+) 4-amino-4-ino-hexanóico. [alfa]_D²⁰ = + 30 (H₂O C = 1.05).

10

Ejemplo 6

ESTER METILICO DE ACIDO 4-ACETAMIDO-5-INO-HEXANÓICO

15

Una suspensión de 1.27 g (10 mM) de ácido 4-amino-5-ino-hexanóico en 25 ml de anhídrido acético en 10 ml de agua se calentó en un baño de aceite durante una hora. El anhídrido acético se evaporó bajo vacío, el jarabe residual se tomó en cloroformo y la solución se evaporó a la sequedad. Este procedimiento se repitió varias veces para eliminar el ácido acético. El jarabe se disolvió en 10 ml de cloroformo, la solución se enfrió en agua helada y bajo exclusión de humedad se añadieron 0.9 ml de cloruro de tionilo. La solución se agitó en frío durante 30 minutos y se añadieron 2 ml de metanol mientras se eliminó el baño de enfriamiento. Se continuó la agitación durante una hora. La evaporación del disolvente rindió el producto como un aceite.

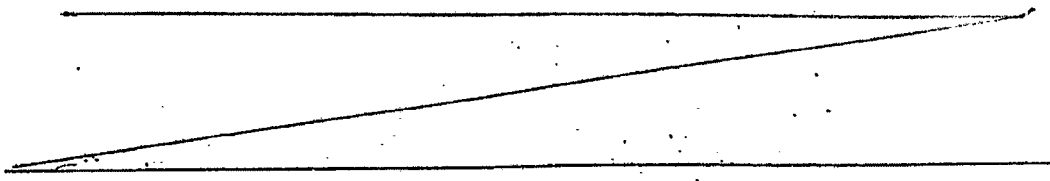
20

25

Ejemplo 7

ACIDO 5-AMINO-6-INO-HEPTANOICO

30





1

Se añadió, a 1-trimetilsilil-1-propinil-3-imino-bencilo (10 mM) en 200 ml de tetrahidrofurano a -70°C , *n*-butillitio (10 mM) seguidos por éster metílico de ácido 4-iodobutanóico (10 mM) en 200 ml de tetrahidrofurano.

5

La temperatura se dejó elevar a -20°C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 horas. El producto de reacción se extractó en éter para obtener un aceite. Este aceite se hidrolizó en ácido de la misma manera que se describe en el Ejemplo 3. El producto se aisló mediante cromatografía de intercambio de iones y se purificó mediante recristalización de etanol-agua.

10

Como alternativa, se puede preparar el ácido 5-amino-6-ino-heptanóico por medio del siguiente procedimiento.

15

Se trató 1-trimetilsilil-1-propinil-3-imino-bencilo (10 mM) en 200 ml de tetrahidrofurano a -70°C , con *n*-butillitio (10 mM), luego con 1-yodo-3-cloropropano (10 mM) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 10 horas a -70°C , el tetrahidrofurano se eliminó mediante evaporación a la temperatura ambiente, y se reemplazó por 20 ml de dimetilformamida. Se añadió a la mezcla de reacción yoduro de sodio (10 mM) y cianuro de sodio (20 mM), y la solución se mantuvo a 50°C durante la noche. Tras enfriamiento, la mezcla se vertió en 300 ml de agua y se extractó con éter. La solución de éter se lavó con agua,

20

25

30

28 FEB 1976

1

se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El aceite resultante se trató con HCl (6 N, 200 ml) y se reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, la base acuosa se ajustó a pH de 9 usando carbonato de sodio y se lavó de nuevo con cloruro de metileno. La base acuosa se concentró a aproximadamente 50 ml, se ajustó a un pH de 5, y el producto se aisló por cromatografía de intercambio de iones y se purificó mediante recristalización de etanol-agua.

5

10

Ejemplo 8

CLORHIDRATO DE ACIDO 4-AMINO-3-FENIL-5-INO-HEXANOICO

15

Se añadió a una solución de 2:15 g de 1-trimetilsilil-1-propinil-3-iminobencilo (10 mM) en 250 ml de tetrahidrofurano enfriado a -78°C, 10 m moles de n-butillitio. Después de 10 a 15 minutos, se añadió una solución de 1.65 g de éster metílico de ácido trans-cinámico (10 mM). La solución se agitó a -78°C durante 45 minutos y se trató con salmuera. El producto de la reacción se extrajo por medio de éter. La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a la sequedad dejando un aceite que se trató con HCl 6 normal durante 24 horas. Tras la evaporación a la sequedad, el jarabe restante se disolvió en agua. El producto se aisló mediante cromatografía de intercambio de iones sobre una resina ácida y se purificó por recristalización de etanol-éter.

20

25

30



1973

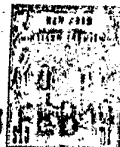
Ejemplo 9

ACIDO 4-AMINO-5-INO-2-ENO-HEXANOICO

Se trató 1-trimetilsilil-1-propinil-3-iminobencilo (10 mM) en 100 ml de tetrahidrofurano a -70°C , con *n*-butillitio (10 mM). Se añadió a la mezcla de reacción éster metílico de ácido 2-ino-propiónico (10 mM) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 20 minutos a -70°C , se añadieron 10 ml de agua. Tras de calentar a la temperatura ambiente, se añadió HCl 6 normal (100 ml) y la mezcla se refluyó durante la noche. Después de enfriar, la solución acuosa se lavó con cloruro de metileno, se ajustó a un pH de 8 y se extractó de nuevo con cloruro de metileno. La base acuosa se ajustó a pH de 6. El producto se aisló mediante cromatografía de intercambio de iones sobre una resina ácida y se purificó mediante recristalización de metanol-agua.

Como alternativa, se puede preparar el ácido 4-amino-5-ino-2-eno-hexanóico mediante el procedimiento siguiente.

Se trató 1-trimetilsilil-1-propinil-3-iminobencilo (10 mM) en 100 ml de tetrahidrofurano a -70°C con *n*-butillitio (10 mM). Se añadió a la mezcla de reacción trans-3-cloroacrilato de metilo (10 mM) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de una hora a -70°C , se añadieron 10 ml de agua. Después de calentar a la temperatura am-



biente, se añadió HCl 6 normal (100 ml) y la mezcla se reflujo durante la noche. El producto se aisló de la misma manera arriba descrita.

Ejemplo 10

ACIDO 4-(2-AMINOPROPIONAMIDO)-5-INO-HEXANOICO

Se preparó éster metílico de ácido 4-amino-5-ino-hexanóico refluendo una suspensión de 1.27 g de ácido 4-amino-5-ino-hexanóico en 20 ml de metanol con burbujeo continuo de HCl anhidro a través de la mezcla de reacción durante 3 horas seguido por la evaporación del disolvente, disolución en agua, neutralización con NaOH acuoso en frío y extracción de éter. La solución etérea se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se enfrió a 0°C. Bajo exclusión de humedad, una solución de 10 mMoles de alfa-alanina en donde la función amino se protegió con benciloxicarbonilo y la función ácida se activó con etoxicarbonilo, preparada por métodos conocidos en la técnica, en éter se añadió lentamente con agitación. Cuando la adición se hubo completado, el baño de enfriamiento eliminó y se continuó la agitación durante la noche. La solución se evaporó, dejando un residuo como jarabe que se tomó en 2 ml de metanol y 10 ml de amoníaco acuoso 2 N se añadieron. La suspensión se agitó a 50°C durante un día, luego se extrajo con éter. El producto se aisló mediante cromatografía de intercambio -



de iones sobre una resina ácida.

Ejemplo 11

N-(2-ACIDO PROPIONICO)-3-AMINO-4-INO-PENTAN-1-IL
CARBOXAMIDA

Se añadió, a una solución de 1.27 g de ácido 4-amino-5-ino-hexanóico (10 mM) en 10 ml de agua, 10.0 ml de NaOH 2 N. Esta solución se enfrió en agua helada y se añadieron lentamente, con agitación, 1.87 g (11 mM) de cloroformiato de bencilo. Cuando la adición se hubo completado, se continuó la agitación durante una hora. La solución se acidificó a un pH de 4 mediante la adición de HCl acuoso y el precipitado oleoso se extrajo en éter. La solución etérea se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se enfrió. Después de la adición de 700 mg de trietilamina, se añadió lentamente una solución etérea de 11 g de cloroformiato de etilo recientemente destilado durante una hora con agitación. El precipitado se filtró y a la solución de éter se añadió de una vez, una solución de éster de metil alanina en éter. La solución se mantuvo durante la noche y luego se evaporó a la sequedad. El residuo se tomó en 2 ml de metanol y se añadieron 20 ml de NaOH acuoso 2 N. La suspensión se agitó durante un día a 50°C, luego la solución se extrajo con éter y se ajustó a un pH de 7. El producto se aisló mediante cromatografía de intercambio de iones sobre una resina ácida.

1

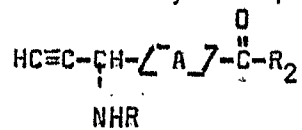
N O T A

=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

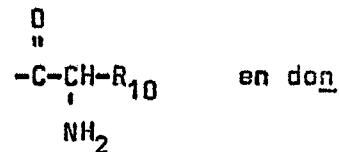
5

1.- Procedimiento para preparar ácidos W-acetileno-W-amino-alcanóicos y 2-alquenóicos, de la fórmula:



10

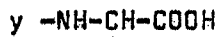
en donde R se elige de hidrógeno, alquicarbonilo en donde la mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo en donde la mitad alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y puede ser recto o ramificado y



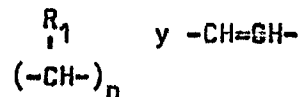
15

de R_{10} se elige de hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo y p-hidroxibencilo; R_2 se elige de hidroxilo, un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilamino inferior en donde la mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y

20



en donde se elige de hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo y p-hidroxibencilo; $\left[\text{A}\right]$ se elige de

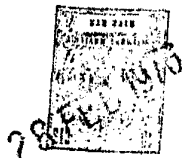


25

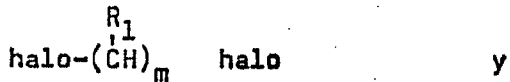
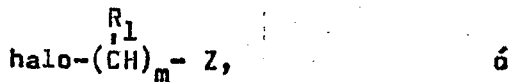
en donde R_1 se elige de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo y fenilo sustituido en donde los substituyentes en el fenilo sustituido pueden -----

30

mge



1



5

(C) cuando [A] es -CH=CH-,
 haloCH=CHCOR_g, ó
 HC≡C-COR_g

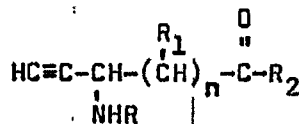
10

en donde R₁ tiene el significado definido arriba; Z se elige de ciano ó $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-R}_g$ en donde R_g se elige de un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono; m es el entero 1 ó 3 a 5; y halo es yodo o bromo; con una base adicional o un ácido en un disolvente aprótico a una temperatura de -120°C a aproximadamente 25°C durante de 1/2 hora a 24 horas.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se elige de la fórmula

20



en donde R, R₁, R₂ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

25

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R₂ se elige de hidroxí y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque n es el entero 1 ó 2.

30

5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto es éter metílico de ácido 4-acetamido-5-ino-hexanóico y sus isómeros ópticos individuales.

m/e



28 FEB 1970

1

6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque R es hidrógeno.

5

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto es ácido 3-amino-4-ino-pentanóico y sus sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales.

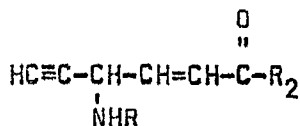
10

8.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto es ácido 4-amino-5-ino-hexanóico y sus sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales.

9.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto es ácido (+)4-amino-5-ino-hexanóico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se elige de



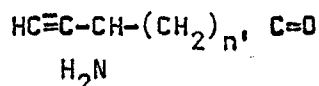
en donde R y R₂ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

20

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque el compuesto es ácido 4-amino-5-ino-2-eno-hexanóico y sus sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales.

25

12.- Procedimiento según reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto se elige de la fórmula:



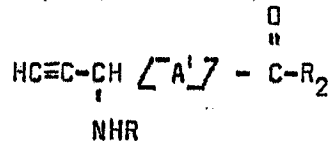
en donde n' es el entero 2 ó 3, y las sales farmacéutica-

30

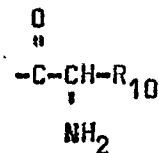
mCe

1 mente útiles e isómeros ópticos individuales del mismo.

13.- Procedimiento según reivindicaciones precedentes caracterizado porque el compuesto se elige de la fórmula:



en donde ^R se elige de hidrógeno alquilarcarbonilo en donde la mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo en donde la mitad alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y puede ser recto o ramificado y



en donde R_{10} se elige de hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo y p-hidroxibencilo; R_2 se elige de hidroxilo, un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilamino inferior en donde la mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y $-\text{NH}-\underset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COOH}$ en donde R_4 se

15

20 elige de hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo y p-hidroxibencilo; $\left[\text{A}'\right]$ se elige de $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-(\text{CH}_2)_n-$ en donde n es un entero de 1 a 5 y las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales de los mismos.

25 14.- "Procedimiento para preparar ácidos W-acetilenos-W-amino-alcanóicos y 2-alquenóicos."

30
m/e

28 FEB 1976

1

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de treinta y ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, a

28 FEB 1976

CARLOS ROEB
I. P.
Fdo: Pedro Matamoros

10

15

20

25

30

ME