

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	NÚMERO 457050	11 A1
22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO P 26 11 690.5	19-Marzo-1976	Alemania Occidental
Presentada a nombre de Gödecke AG que ha cedido sus derechos a la Solicitante.		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOACIDOS CICLICOS".

71 SOLICITANTE (S)
La Compañía norteamericana: WARNER-LAMBERT COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
201 Tabor Road - MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950 (U.S.A.).

72 INVENTOR (ES)
1.- Johannes Hartenstein, aleman. 2.- Gerhard Satainger, aleman.

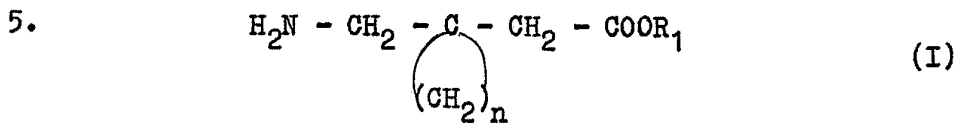
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Francisco GARCIA CADRETIÑO. Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOACIDOS CICLICOS"

La solicitud de patente estadounidense nº 645.724 de 31 de Diciembre de 1.975 describe unos compuestos de la fórmula general:



en la que R₁ es hidrógeno o un radical alquilo inferior y n es 4, 5 ó 6, así como las sales farmacológicamente compatibles de los mismos. Se describe también varios procesos para

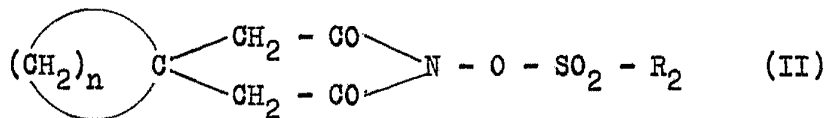
10. la preparación de estos compuestos que dependen de los "métodos de descomposición" conocidos usados para la preparación de las aminas primarias o aminoácidos.

Un proceso importante descrito en la reordenación de Lossen de ácidos carboxílicos hidroxámicos apropiados que,

15. no obstante, presenta la desventaja de que los productos intermedios son difíciles de aislar en forma pura, por lo que los productos deseados son obtenidos también en forma menos pura.

Hemos descubierto ahora que las nuevas sulfoniloxi

20. midas cíclicas de la fórmula general:



25. en la que R₂ es un radical alifático inferior saturado, de cadena recta, ramificado o cíclico o un radical arilo sin sustituir o sustituido y n es 4, 5 ó 6, pueden ser sometidas directamente a la reordenación de Lossen para obtener rendimientos especialmente altos de los compuestos de fórmula I en forma pura.

30. Cuando R₂ es un radical alifático, contiene preferi

2 MAR



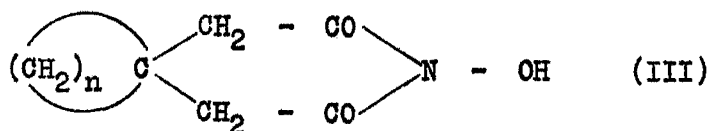
blemente hasta 10 átomos de carbono y puede llevar opcional--
mente sustituyentes o funciones carbonilo que no son reacti--
vos en la reacción posterior.

- Al contrario que los ácidos carboxílicos hidroxámi-
5. cos que son difíciles de aislar en forma pura, los nuevos com-
puestos de fórmula general (II) útiles para la preparación de
compuestos de fórmula general (I), son compuestos cristalinos,
estables que, al contrario que los compuestos intermedios ex-
plosivos formados en el caso de la reordenación de Curtius, -
10. son inocuos. Los productos de la fórmula general (I) obteni-
dos cuando se usa los nuevos compuestos de acuerdo con la pre-
sente invención tienen un grado de pureza excepcionalmente al-
to, mientras que en los procesos conocidos se forman grandes
cantidades de subproductos que deben ser retirados en etapas
15. de purificación adicionales.

Así pues, los compuestos de fórmula general (II) --
permiten llevar a cabo la reordenación de Lossen económicamen-
te y en gran escala.

- Los compuestos de fórmula general (II) pueden ser -
20. preparados por uno de los siguientes métodos:

(a) O-acilación de un compuesto de la fórmula gene-
ral:



25.

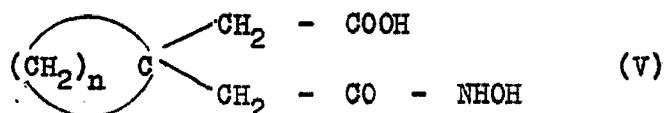
en la que n es 4, 5 ó 6 con un derivado reactivo de un ácido
sulfónico de la fórmula general:



- en la que R₂ tiene el mismo significado que ha sido indicado
30. más arriba; o



(b) reacción de un compuesto de la fórmula general:



5. en la que n es 4, 5 ó 6, con por lo menos dos equivalentes -- de un derivado reactivo de un ácido sulfónico de fórmula general (IV), enpresencia de un agente de enlace ácido.

La naturaleza del radical R₂ no es crítica teniendo únicamente ligera influencia en la reacción de reordenación.

10. Así pues, R₂ puede ser un radical metilo o etilo (los homólogos superiores de ácidos sulfónicos alifáticos son en la actualidad difíciles de obtener y, por consiguiente, apenas pueden ser usados a escala técnica), un radical cicloalquilo, -- que puede contener también una función carbonilo (puede usar-

15. se ácidos sulfónicos poco costosos, tal como el ácido alcanfor-sulfónico) o radicales arilo, especialmente radicales fenilo o naftilo que pueden ser sustituidos también por radicales alquilo inferior, átomos de halógeno ó grupos nitro. Puede usarse también ácidos disulfónicos, por ejemplo ácidos naf

20. taleno-disulfónicos, como compuestos de fórmula general (IV), en cuyo caso se esterifica una molécula de ácido sulfónico -- con dos moléculas N-hidroxilimino. Los ejemplos de compuestos de fórmula general (IV) incluyen el ácido metano-sulfónico, - ácido etano-sulfónico, ácido benceno-sulfónico, ácido p-tolue

25. no-sulfónico, ácido naftaleno-sulfónico, ácido alcanfor-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido o-nitrofenil-sulfónico, ácido p-bromofenil-sulfónico y ácidop-clorofenil-sulfónico. Los radicales preferidos incluyen los radicales metilo, etilo y canforilo, así como los radicales fenilo y nafti-

30. lo que pueden ser sustituidos por uno o más radicales alquilo,

21

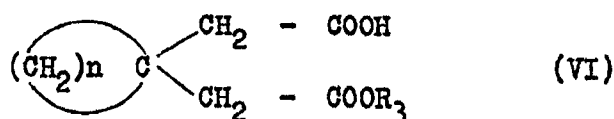


preferiblemente radicales metilo, átomos de halógeno, preferi-
blemente átomos de cloro, o grupos nitro.

Los derivados reactivos de los ácidos de fórmula ge-
neral (IV) incluyen los ácidos halosulfónicos, preferiblemen-
5. te los ácidos clorosulfónicos, y los anhídridos de ácidos sul-
fónicos.

Los compuestos de fórmula general (III), que son tam-
bién nuevos, son preparados por reacción de un hemi-éster de
la fórmula general:

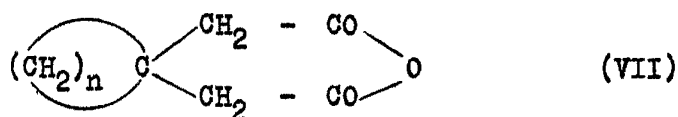
10.



en la que R₃ es un alquilo inferior de hasta 5 átomos de car-
bono y n es 4, 5 ó 6 con hidroxilamina a una temperatura ele-
15. vada, preferiblemente de 50 a 100°C.

Los compuestos de fórmula general (VI) son conocidos
por la literatura (J. Chem. Soc., 1929, 713) o pueden ser pre-
parados de manera análoga al proceso conocido por reacción de
un compuesto de la fórmula general:

20.



en la que n es 4, 5 ó 6, con una cantidad equimolar o mayor -
de un alcohol que contiene hasta 5 átomos de carbono.

25.

Los compuestos de fórmula general (V) pueden ser --
preparados a partir de anhídridos ácidos de fórmula general -
(VII) por reacción, preferiblemente a temperatura ambiente, -
con hidroxilamina. Los compuestos de fórmula general (VII) --
son ya conocidos (J. Chem. Soc., 115, 686/1919; 99, 446; 117,

30. 639/1920).



- La O-acilación de las nuevas N-hidroxiimidias de la fórmula general (III) es llevada a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre 5 y 20°C con un cloruro o anhídrido de un ácido sulfónico de fórmula general (IV), en solución acuosa o bien acuosa/alcohólica en presencia de un enlace ácido, por ejemplo, un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, preferiblemente bicarbonato sódico, o en un disolvente aprótico en presencia de una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o piridina.
- 5.
10. La reacción (b) es llevada a cabo preferiblemente a temperatura ambiente o más baja de tal modo que reaccione un compuesto de fórmula general (V) con por lo menos dos equivalentes de un derivado de ácido reactivo de fórmula general (IV) en presencia de un agente de enlace ácido, por ejemplo carbonato potásico o piridina.
- 15.
- La hidroxilamina es usada preferiblemente en solución acuosa, no obstante, también puede usarse otros disolventes, por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores, éteres o hidrocarburos aromáticos tal como benceno o tolueno. Los compuestos de fórmula general (V) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (III) dentro de un período de 0,5 a 2 horas por calentamiento a una temperatura de 50 a 100°C, preferiblemente del orden de 70 a 80°C. También es posible comenzar con los compuestos de fórmula general (VII) y convertir éstos directamente en compuestos de fórmula general (III) con hidroxilamina a una temperatura superior a 50°C preferiblemente de 70 a 80°C, en cuyo caso se forma los compuestos de fórmula general (V) y se les hace reaccionar adicionalmente de forma inmediata.
- 20.
- 25.
30. Para la conversión de los compuestos en los aminoá-



- cidos cíclicos de fórmula general (I), se somete las N-sulfoni-
loximidias cíclicas de fórmula general (II) a una reordena- -
ción de Lossen por calentamiento en solución acuosa en presen-
cia de una cantidad equimolar o superior de un álcali, prefe-
5. riblemente una solución de hidróxido sódico o potásico acuoso
al 10%, durante 0,5 a 2 horas a 100°C, o por calentamiento en
un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, en presen-
cia de una amina terciaria o un alcoholato a la temperatura -
de reflujo.
10. En el primer caso, la mezcla de reacción es acidifi-
cada, después del enfriamiento, preferiblemente con ácido - -
clorhídrico concentrado, y evaporada. Para la separación de -
los componentes inorgánicos, se extrae el residuo de evapora-
ción con etanol absoluto y la sal de aminoácido, que se sepa-
15. ra por cristalización del etanol mediante concentración, se
convierte en el aminoácido libre por medio de un cambiador de
iones básicos apropiado en forma OH. Solamente se aísla peque-
ñas cantidades de lactama del agua madre, que pueden conver-
tirse en el aminoácido libre. Las lactamas o uretanos obteni-
20. dos en el caso de la segunda variante del proceso se convier-
ten preferiblemente en los aminoácidos correspondientes por -
medio de ácido clorhídrico.

Los ejemplos que siguen son dados con el fin de --
ilustrar adicionalmente la presente invención:

25.

EJEMPLO 1

Imida de ácido benceno-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético.

- Se introdujo 50 gr. de anhídrido 1,1-ciclohexano-
diacético por porciones, mientras se agitaba, en una solución
acuosa de hidroxilamina, preparada a partir de 23,4 gr. de --
30. clorhidruo de hidroxilamina y 21,12 gr. de carbonato sódico.



- Después de completar la adición, se calentó la mezcla de reacción durante 2 horas a 70°C; se separó de la misma un aceite. Después del enfriamiento, se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico 2N y el precipitado cristalino fue separado por filtración con succión. El precipitado fue lavado con agua, recogido en metanol, se eliminó todo el material no disuelto y, después de la adición de agua, se evaporó en vacío. Se obtuvieron 45,5 gr. de N-hidroxiimida de ácido 1,1-ciclohexano-diacético; punto de fusión 104°C.
- 5.
10. Se mezclaron 45,5 gr. de N-hidroxiimida de ácido 1,1-ciclohexano-diacético en 100 ml. de agua con 225 gr. de una solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Se añadieron por goteo a esta suspensión 29,6 ml. (40,75 gr.) de cloruro de benceno-sulfonilo, mientras se agitaba a 5-10°C. Cuando se completó la adición, se agitó la mezcla por espacio de 1,5 horas a temperatura ambiente. El producto precipitado fue separado entonces por filtración y posteriormente lavado con metanol. Se obtuvieron 69 gr. de imida de ácido benceno-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético; punto de fusión 167-168°C.
- 15.

20.

EJEMPLO 2

Imida de ácido N-benceno-sulfoniloxi-1,1-ciclopentano-diacético.

- De un modo análogo al descrito en el ejemplo 1, por reacción de hidroxilamina con anhídrido 1,1-ciclopentano-diacético, se obtuvo N-hidroxiimida de ácido 1,1-ciclopentano-diacético (punto de fusión 70-74°C) que, por acilación con cloruro de benceno-sulfonilo, se convirtió en imida de ácido benceno-sulfoniloxi-1,1-ciclopentano-diacético (punto de fusión 133-136°C).
- 25.

30.

EJEMPLO 3



Imida de ácido N-benceno-sulfoniloxi-1,1-cicloheptano-diacético.

De un modo análogo al descrito en el ejemplo 1, por la reacción de hidroxilamina con anhídrico 1,1-cicloheptano-
5. diacético, se obtuvo N-hidroxilamida de ácido 1,1-cicloheptano-diacético (punto de fusión 90-100°C) que, por acilación con cloruro de benceno-sulfonilo, se convirtió en imida de ácido benceno-sulfoniloxi-1,1-cicloheptano-diacético (punto de fusión 130-133°C).

10.

EJEMPLO 4

Imida de ácido N-(p-tolueno-sulfoniloxi)-1,1-ciclohexano-diacético.

Se añadieron 2,13 gr. de cloruro de ácido p-tolueno-sulfónico en porciones a 0°C, mientras se agitaba, a una solución de 2 gr. de N-hidroxiimida de ácido 1,1-ciclohexano-diacético y 1,6 ml. de trietilamina en 35 ml. de cloroformo. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual fue vertida en agua y extraída con cloruro de metileno. La fase orgánica fue lavada con
15. solución de bicarbonato sódico acuoso al 5% y posteriormente con agua. Luego fue secada y evaporada al vacío. El residuo fue recristalizado a partir de cloroformo/éter dietílico. Se obtuvo, en dos porciones, un total de 2,96 gr. (89% de la teoría) de imida de ácido N-(p-tolueno-sulfoniloxi)1,1-ciclohexano-diacético (punto de fusión 133-135°C).
20.
25.

De una manera análoga al ejemplo anterior, por reacción de N-hidroxiimida de ácido ciclohexano-diacético con cloruro de sulfonilo-metano, se obtuvo la imida de ácido N-metano-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano diacético (punto de fusión -
30. 77°C).



- Igualmente, por medio del proceso descrito, se puede preparar también los siguientes compuestos: imida de ácido N-metano-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético, imida de ácido N-(p-nitrofenilsulfoniloxi)-1,1-cicloheptano-diacético, --
5. imida de ácido N-etano-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético, imida de ácido N-(p-clorofenil-sulfoniloxi)-1,1-ciclohexano-diacético, imida de ácido N-(p-bromofenil-sulfoniloxi)-1,1-ciclohexano-diacético, imida de ácido N-1-naftil-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético, imida de ácido N-1-canforil-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético.
- 10.

EJEMPLO 5

Reordenación de Lossen de la imida de ácido N-benceno-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético.

Variante a:

15. Se mezclaron 68,25 gr. de imida de ácido N-benceno-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético con 415 ml. de solución de hidróxido sódico acuoso al 10%. La mezcla de reacción fue calentada a 100°C con lo que se obtuvo gradualmente la completa solución. La mezcla de reacción fue calentada entonces durante una hora, mientras se agitaba, a 100°C y la solución --
20. fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado. La solución fue evaporada entonces hasta la sequedad en vacío. El residuo fue digerido con etanol, el material inorgánico fue separado por filtración y el filtrado fue evaporado en vacío. --
25. La solución fue filtrada nuevamente y el filtrado fue dejado en reposo durante la noche. El ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético se separó por cristalización como el benceno-sulfonato crudo (punto de fusión 163-167°C).

- Se prepararon los siguientes compuestos de una manera análoga: benceno-sulfonato de ácido 1-aminometil-1-ciclo--
- 30.

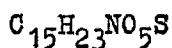
27



pentano-acético (punto de fusión 171-173°C); benceno-sulfonato de ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético (punto de fusión 141-143°C).

- Por tratamiento con un intercambiador de iones básico, por ejemplo "Amberlite" IR-45, en la forma OH, el benceno-sulfonato se convirtió en el aminoácido libre; por mezcla con una solución alcohólica de ácido benceno-sulfónico y adición de éter deitílico, se obtuvo el benceno-sulfonato del ácido -
10. 1-aminometil-1-ciclohexano-acético analíticamente puro (punto de fusión 165-168°C).

Análisis:



Calculado: C 54,69%; H 7,04%; N 4,25%; S 9,73%

Hallado: 54,48%; 6,85%; 4,15%; 9,50%

15. El agua madre, de la que se ha obtenido el benceno-sulfonato crudo, fue evaporada en vacío. El residuo fue recogido en cloruro de metileno y lavado con solución de bicarbonato sódico acuoso al 5% y con agua. Después del secado, se separó el disolvente en vacío y el residuo fue sometido a la
20. destilación al vacío, para obtener lactama de ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético (punto de ebullición 110°C./10⁻¹ mm. Hg.; tubo de bolas). Después de la recristalización a partir de éter diisopropílico, el compuesto tenía un punto de fusión de 89-90°C.
25. Por ebullición durante varias horas un ácido clorhídrico acuoso semi-concentrado, se obtuvieron más cantidades de ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético en forma de su clorhidruro (punto de fusión 123-133°C, después de la recristalización a partir de acetona/agua).
30. De una manera correspondiente, por la reordenación



de Lossen de las N-benceno-sulfoniloxiimidias de ácido 1,1-ciclo-pentano-diacético y ácido 1,1-cicloheptano-diacético, se obtuvieron los aminoácidos correspondientes bajo la forma de sus benceno-sulfonatos.

5. Variante B:

Se introdujeron en porciones 6,75 gr. de imida de ácido N-benceno-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético, mientras se agitaba, en una solución alcohólica de etilato sódico, preparada por disolución de 460 mg. de sodio en 50 ml. de etanol absoluto y calentamiento bajo reflujo durante dos horas. Después del enfriamiento, la suspensión fue vertida en agua y extraída con cloruro de metileno. La fase orgánica fue secada y evaporada en un jarabe, cuya cristalización a partir de éter diisopropílico dio lactama de ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético (punto de fusión 89-90°C), que se convirtió entonces en el aminoácido libre de la variante A.

Variante C.

Se añadieron 6,75 gr. de imida de ácido N-benceno-sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético a una solución de 2,02 gr. de trietilamina en 50 ml. de metanol anhidro. La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura de reflujo, pasando en solución de este modo el material no disuelto inicialmente. Después de 2 horas, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se separó en agua y cloruro de metileno. El tratamiento del extracto orgánico del modo usual y la destilación por vacío dieron N-carbometoxi-1-aminometil-1-ciclohexano-acetato de etilo bajo la forma de un jarabe incoloro (punto de ebullición 120-125°C./0,01 mm.Hg.; tubo de bolas).

La ebullición durante 3 horas con ácido clorhídrico semiconcentrado, la evaporación hasta la sequedad y la cristalización

lización a partir de acetona/agua dieron el clorhidruro del ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético.

Variante D:

- Se disolvieron 5,45 gr. de imida de ácido N-metano-
5. sulfoniloxi-1,1-ciclohexano-diacético en 50 ml. de metanol y se mezclaron con 2,1 gr. de trietilamina. La mezcla de reacción fue hervida entonces bajo reflujo durante 3 horas y posteriormente tratada de acuerdo con la variante C. La destilación en el tubo de bolas dió 4,24 gr. (87% de la teoría) de
10. N-carbometoxi-1-aminometil-ciclohexano-acetato de metilo bajo la forma de un jarabe incoloro (punto de ebullición 120-125°C/0,01 mm.Hg.) que se convirtió entonces en clorhidruro de ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético.

EJEMPLO 6

15. Clorhidruro de ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético.

De una manera análoga al ejemplo 5, variante C, se hizo reaccionar imida de ácido N-benceno-sulfoniloxi-1,1-cicloheptano-diacético con trietilamina en metanol dando éster metílico del ácido N-carbometoxi-1-aminometil-1-cicloheptano-

20. acético como un jarabe incoloro con un rendimiento del 83% de la teoría.

Este producto fue hervido durante 3 horas con ácido clorhídrico semi-concentrado, evaporado y recristalizado a partir de dietiléter de acetona, dando clorhidruro de ácido

25. 1-aminometil-1-cicloheptano-acético. Punto de fusión 70-79°C.

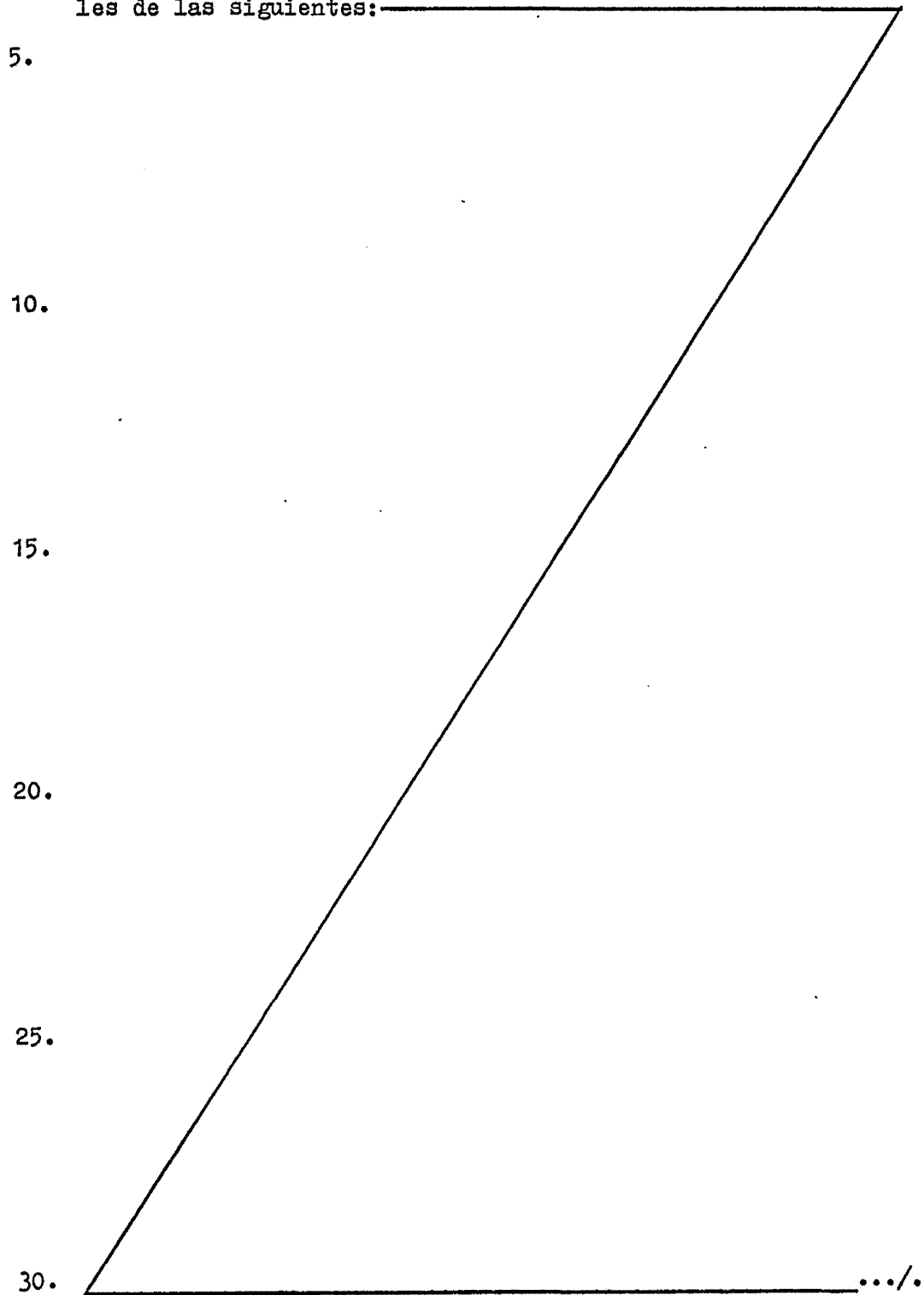
N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

30. AMINOACIDOS CICLICOS", con prioridad de la solicitud de Patente

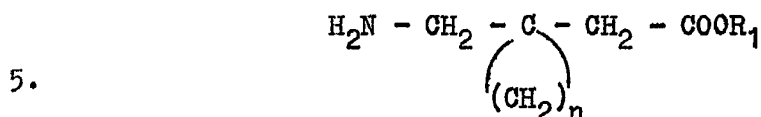


en Alemania Occidental nº P 26 11 690.5 de fecha 19 de Marzo de 1.976, presentada a nombre de GÜdecke AG que ha cedido sus derechos a la Solicitante, según las características esenciales de las siguientes:

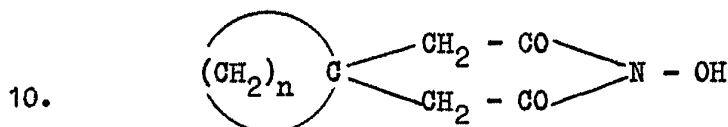


REIVINDICACIONES

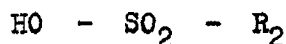
1ª.- Un procedimiento para la preparacion de aminoacidos cíclicos, que responden a la fórmula general:



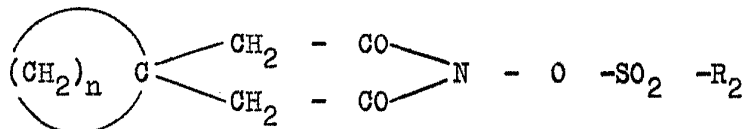
en la que R_1 es hidrógeno o un radical alquilo inferior y n es 4, 5 ó 6, caracterizado porque una hidroximina de la fórmula general:



en la que n es 4, 5 ó 6, es O-acilada con un derivado reactivo de un ácido sulfónico de la fórmula general :

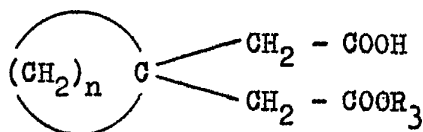


15. en la que R_2 es un radical alifático inferior acíclico o cíclico de 1-10 átomos de carbono o un radical arilo y n es 4, 5 ó 6, para obtener una sulfoniloximida cíclica de la fórmula general:



20. en la que R_2 es un radical alifático inferior acíclico o cíclico de 1-10 átomos de carbono o un radical arilo y n es 4, 5 ó 6 y sometiendo subsiguientemente la sulfoniloximida así obtenida a la reordenación de Lossen.

25. 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la hidroximina es obtenida haciendo reaccionar un hemiester de la fórmula:

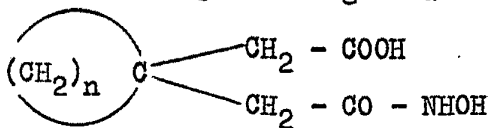


~~30.~~ en la que R_3 es un alquilo inferior de hasta 5 átomos de carbono y n es 4, 5 ó 6, con hidroxilamina a una temperatura ele

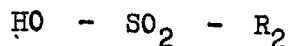
vada.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la sulfoniloxiimida cíclica puede ser obtenida haciendo reaccionar un compuesto según la fórmula general

5.



en la que n es 4, 5 ó 6, con por lo menos dos equivalentes de un derivado reactivo de un ácido sulfónico de la fórmula:



10. en la que R_2 tiene el mismo significado que ha sido indicado más arriba.

4ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOACIDOS CICLICOS".

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

Madrid, 21 MAR. 1977

WARNER-LAMBERT COMPANY.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CADREIZO
P.P.

Firmado en: Elicres Jorquera