

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	458.794	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	6 MAYO 1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
CI-1662	6 Mayo 1976	Hungría

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	---

54 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la fabricación de compuestos de omega-aminoacilamido"

71 SOLICITANTE (S)

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría

72 INVENTOR (ES)

László Feuer, Árpád Furka, Ferenc Sebestyén, Anikó Horváth y Jolán Hercsel née Szepespataky

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

19 209-77  
EX-HU-III

UNE A - 4 MOD. 3106

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

5 JUL. 1978

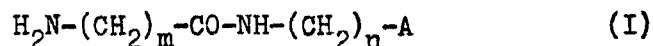
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS  
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi-  
5. ciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedi-  
miento para la fabricación de compuestos de omega-aminoacila-  
mido", con prioridad de la solicitud húngara CI-1662 de fe-  
cha 6 Mayo 1976. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. Los compuestos preparados según la invención corres-  
ponden a la fórmula general I - - - - -



en donde

m y n significan de manera independiente entre sí los núme-  
ros 2 ó 3 - - - - -

y

15. A está puesto por los grupos  $-\text{SO}_2-\text{OH}$  u  $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$ . - -

De los compuestos según la invención de la fórmula general I son nuevos los compuestos en los cuales - - - - -

n = 3, y - - - - -

A está puesto por el grupo ácido  $-SO_2-OH$ , o - - - - -

5. en donde

n y m son como se ha indicado más arriba, y - - - - -

A está puesto por el grupo  $-O-PO(OH)_2$ . - - - - -

10. Los compuestos según la invención presentan valiosos efectos farmacológicos o son valiosos productos intermedios que pueden utilizarse para la síntesis de sustancias biológica y farmacológicamente activas. - - - - -

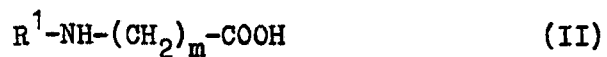
15. De los compuestos según la invención, particularmente la gamma-aminobutiriltaurina y sus sales, así como el gamma-aminobutiriletanolaminofosfato poseen una importancia farmacológica. Estos compuestos disminuyen en ratas ya en dosis muy reducidas ( $\mu g/kg$  de peso de cuerpo) el nivel de la glucemia aumentan el nivel de vitamina A en el suero y aumentan en el tejido pulmonar de embriones de gallina la cantidad de los iones de sulfato marcados incorporados. - - - - -

20. La fabricación del nuevo grupo de compuestos es subg

tancialmente más sencilla y comprende menos etapas de síntesis que en el caso de la fabricación de amidas del ácido alfa-aminodicarboxílico, debido a que no tiene que protegerse el grupo carboxilo que se encuentra en la posición alfa. - - - - -

5. La característica estructural común de los compuestos de la fórmula general I estriba en que un ácido beta- o gamma-aminocarboxílico, substituido en su caso en el grupo amino, está ligado a través de su grupo carboxilo por una ligazón de amida ácida a una alquilamina primaria, cuya cadena lateral de alquilo lleva en la posición beta o gamma un grupo de carácter fuertemente ácido. - - - - -
- 10.

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales se fabrican según la invención porque compuestos de la fórmula general II - - - - -



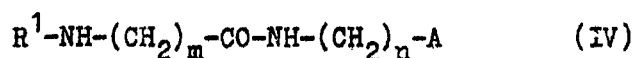
15. en donde
- m tiene el significado arriba indicado y - - - - -
- R<sup>1</sup> está puesto por un grupo aralcoxicarbonilo, particularmente por un grupo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CO-, - - - - -
- o un derivado reactivo de ésteres, particularmente un éster fenílico del ácido, se transforma con compuestos de la fórmula general III - - - - -
- 20.



en donde

n y A tienen el significado arriba indicado, - - - - -

o con la sal de un compuesto de esta clase, y los compuestos obtenidos de la fórmula general IV - - - - -



5. en donde

R<sup>1</sup>, A, m y n tienen el significado arriba indicado, - - - - -

se liberan del grupo R<sup>1</sup> de protección mediante hidrólisis o hidrogenólisis, y los compuestos obtenidos se transforman en el caso deseado en sus sales o se liberan de sus sales. - - -

10. Los compuestos de la fórmula general I se fabricaron según el procedimiento arriba indicado mediante la formación de un compuesto de amida ácida. Para este fin se acoplan el grupo amino derivados de ácidos beta- o gamma-aminocarboxílicos que llevan un grupo de protección, por ejemplo con ácido 2-aminoetansulfónico (taurina), con 2-fósforo etanolamina, 15. con ácido 3-aminopropansulfónico o 3 fosfopropanolamina. - -

Para la formación del enlace de la amida ácida (para proteger el grupo amino pueden utilizarse diversos grupos de

protección), el método más adecuado es el "procedimiento de ésteres activos" (E. Schröder, K. Lübke: The Peptides, Vol. 1.: Methods of Peptide Synthesis, Academic Press, 1965). - - - -

5. Para probar los efectos farmacológicos de los compuestos de la fórmula general I se efectuaron los ensayos que se detallan a continuación. - - - - -

La influencia sobre el nivel de la glucemia mediante el gamma-aminobutiril-colaminfosfato

	Control	106 mg%
10.	gamma-aminobutirilcolaminfosfato	95 mg%
	gamma-aminobutililtaurina	92 mg%

15. La significancia se encontraba en los dos casos en  $P < 0,05$ . En el experimento se utilizaron por cada grupo 20 ratas, las cuales dejaron de alimentarse durante 18 horas antes del experimento. La dosis era de  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  de peso de cuerpo y se administró durante 4 días en forma de una solución por vía peroral. - - - - -

La acción incrementativa del gamma-aminobutiril-colaminfosfato sobre el nivel de la vitamina A

20.	Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) Efectos <sup>+</sup>	0	5	1	0,3	0,1	0,05	0,01	0,005
	Vitamina A ( $\mu\text{g}\%$ )	9,0	11,5	12,5	13,5	16,6	15,2	14,8	14,8

+ ) Significancia:  $P < 0,01$

Para el experimento se emplearon por cada grupo 20 ratas Wistar machos con un peso de 200 g. El tiempo de observación fue de 6 días. - - - - -

5. Los efectos del gamma-aminobutiril-colaminafosfato sobre el nivel de silicio de la sangre

	Silicio (mg/g de sangre)					
	0 h	5º día	7º día	13º día	20º día	40º día
Control	0,100 ±0,005	0,098 ±0,011	0,120 ±0,017	0,122 ±0,016	0,130 ±0,011	0,153 ±0,016
Grupo I 5 µg/día	0,090 ±0,105	0,156 ±0,010	0,154 ±0,006	0,184 ±0,005 <sup>x</sup>	0,305 ±0,010 <sup>xx</sup>	0,336 ±0,011 <sup>xx</sup>
Grupo II 10 µg/día	0,105 ±0,005	0,174 ±0,004	0,170 ±0,004	0,200 ±0,011 <sup>x</sup>	0,368 ±0,115 <sup>xx</sup>	0,359 ±0,013 <sup>xx</sup>

<sup>x</sup> Significancia  $P < 0,01$

<sup>xx</sup> Significancia  $P < 0,001$

Los resultados son significativos a partir del 13º día con  $P < 0,01$ , y a partir del 20º día con  $P < 0,001$ . Los experimentos se efectuaron en conejos con un peso de 2,5-3 Kgs. La substancia activa se administró oralmente en la cantidad señalada en la tabla. El silicio fue determinado según el método de Gaubatz (Klin. Wochenschrift 14, 1753 /1935/). Para este fin se tomaron muestras de sangre de 5 ml de la vena de la oreja de los animales. - - - - -

La acción conjunta de gamma-aminobutirilcolaminofosfato y de la vitamina A sobre la acción desencadenante de granuloma por algodón implantado

D o s i s

	Vitamina A (local) mg	Substancia activa (local) µg	activa (oral) µg/día	Peso del gra nuloma seco, mg
I. Control	-	-	-	50 ± 1,3
II. Control + disolv.	-	-	-	51 ± 3,0
III. Tratado	2	-	-	62 ± 22,1
IV. Tratado	2	0,1	-	63 ± 2,2
V. Tratado	-	-	0,1	75 ± 2,4
VI. Tratado	2	-	0,1	92 ± 4,0

5. La vitamina A utilizada procedía de Hoffmann La Roche. Las diferencias son significativas del modo siguiente: Entre el grupo II y III  $P < 0,05$ , entre el grupo II y V  $P < 0,001$ , entre el grupo V y VI  $P < 0,01$ . - - - - -

10. La formación del granuloma se ensayó en ratas Sprague-Dawley machos con un peso de 110-120 g según el método de Lee y otros (Pharm. Sci. 62, 895/1973/). Los tampones implantados subcutáneamente dorsolateralis se extrajeron al cabo de 10 días y se secaron a 65°C hasta obtener un peso constante. - - - - -

Con gamma-aminobutiriltaurina se efectuaron experi

mentos similares. Los resultados obtenidos coincidieron con los que se han descrito. - - - - -

El procedimiento se explica a continuación más detalladamente a la luz de los ejemplos, pero sin estar limitado a los mismos. - - - - -

Ejemplo 1

3,94 g (11 mmol) de p-nitrofeniléster del ácido N-carbobenzoxi-gamma-aminobutírico (J. Org. Chem. 27, 684 /1962/) se disuelven en 75 ml de piridina absoluta. La solución se enfría a 0°C. Sin otro enfriamiento se introducen gota a gota 1,25 g (10 mmol) de taurina en 10 ml de agua y a continuación se añaden a la mezcla 1,4 ml (10 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se deja reposar durante 72 horas a la temperatura ambiente interior y a continuación se evapora bajo vacío a 35°C. El residuo se disuelve en 10 ml de agua, se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado y a continuación se extrae para eliminar el p-nitrofenol durante 8 horas con éter en un extractor de funcionamiento en continuo. La fase acuosa se evapora bajo vacío. El residuo se disuelve para la eliminación de la trietilamina en 10 ml de agua y la solución se lleva a una columna cromatográfica de las dimensiones 20 x 2,2 cm llenada con Dowex 50 x 2 (ciclo H<sup>+</sup>). La elución se lleva a cabo con agua. Los primeros 150 ml de eluato se evaporan a 35°C bajo vacío. El residuo se seca en el desecador sobre pentóxido de fósforo. Se ob

tienen 3,23 g (94%) de N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiriltaurina. - - - - -

Ejemplo 2

5. La N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiriltaurina obtenida según el ejemplo 1 se disuelve en 10 ml de agua y se hidrogena en la presencia de 100 mg de carbón paladio activo al 10% durante 2 horas. La solución se filtra y luego se evapora a 35°C bajo vacío. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada en una proporción de volumen de 1:10. Se obtienen 0,798 g (76%) de gamma-aminobutiriltaurina. La substancia se funde a 247°C. - - - - -
- 10.

15. El espectro IR registrado en KBr presenta las siguientes bandas características: =NH (amida) 3325, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> 3200-2500, =CO (amida) 1647, =NH 1550, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1175, 1041, SO<sub>3</sub><sup>-</sup> 550 cm<sup>-1</sup>. - - - - -

Análisis de C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M = 210,26)

Calculado : C 34,27% H 6,71% N 13,32% S 15,25%  
Encontrado: C 34,30% H 7,10% N 12,83% S 14,90%

Ejemplo 3

20. A 3,23 g de la N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiriltaurina fabricada según el ejemplo 1 se adicionan 10 ml de ácido acético glacial y 15 ml de una solución de ácido brom-

- hídrico acidificada con ácido acético glacial, la cual contiene 3,3 mol/litro de ácido bromhídrico. La mezcla se deja reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente interior y luego se evapora a 35°C bajo vacío. El residuo oleoso se machaca varias veces con éter y la solución etérea se separa por decantación. El producto se seca en el desecador sobre hidróxido potásico sólido. El producto oleoso se disuelve en 2 ml de agua y se precipita con 20 ml de acetona. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada con una proporción de volumen de 1:10. Se obtienen 1,89 g de gamma-aminobutiriltaurina. En relación con la sustancia inicial taurina (véase el ejemplo 1), esto equivale a un rendimiento del 90%. - - - - -
- 5.
- 10.

#### Ejemplo 4

15. 1,9 g (5,5 mmol) de N-carbobenzoxi-beta-alanin-p-nitrofeniléter (Biochemistry 4, 1884 /1965/) se transforman del modo descrito en el ejemplo 1 con 0,63 g (5 mmol) de taurina. Se obtienen 1,35 g (82%) de N-carbobenzoxi-beta-alaniltaurina.

#### Ejemplo 5

20. De 1,35 g de la N-carbobenzoxi-beta-alaniltaurina fabricada según el ejemplo 5 se separa el grupo de protección según el modo descrito en el ejemplo 3. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada en una proporción de volumen de 1:9. Se obtienen 0,745 g de beta-ala

niltaurina. En relación con la substancia inicial taruina (véase el ejemplo 4), esto equivale a un rendimiento del 76%. Punto de fusión: 207-209°C. - - - - -

5. El espectro IR registrado en KBr presenta las siguientes bandas de absorción características: - - - - -

=NH amida 3315, 3300,  $-\text{NH}_3^+$  3200-2600, =CO (amida) 1683, 1648,  $-\text{NH}_3^+$  1648, =NH (amida) 1563, 1540,  $-\text{SO}_3^-$  1185, 1034,  $-\text{SO}_3^-$  540, 535  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

#### Ejemplo 6

10. De 1,35 g de la N-carbobenzoxi-beta-alaniltaurina fabricada según el ejemplo 4, se separa el grupo de protección según el modo descrito en el ejemplo 2. El producto bruto se recrystaliza de una mezcla de agua y acetona preparada en una proporción de volumen de 1:9. También puede recrystalizarse de etanol al 80%. Se obtienen 0,785 g (80%) de beta-alaniltaurina. - - - - -

15.

#### Ejemplo 7

20. 1,9 g (5,5 mmol) de N-carbobenzoxi-beta-alanil-p-nitrofeniléster se transforman según el modo descrito en el ejemplo 1 con 696 mg (5 mmol) de homotaurina. Se obtienen 1,38 g (80%) de N-carbobenzoxi-beta-alanil-homotaurina. - - - - -

Ejemplo 8

1,38 g de N-carbobenzoxi-beta-alanil-homotaurina se liberan del grupo de protección según el modo descrito en el ejemplo 3, mediante ácido bromhídrico acidificado con ácido acético glacial. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada con una proporción de volumen de 1:9 o de etanol al 80%. Se obtienen 0,75 g (71%) de beta-alanil-homotaurina. El producto se funde a 205-207°C. - - - -

El espectro IR registrado en KBr presenta las siguientes bandas de absorción características: - - - - -

=NH (amida) 3338, 3305,  $-\text{NH}_3^+$  3200-2600, =CO (amida) 1681, 1669,  $-\text{NH}_3^+$  1638, =NH (amida) 1538, 1545,  $-\text{SO}_3^-$  1190, 1043,  $-\text{SO}_3^-$  530  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

Ejemplo 9

De 1,38 g de N-carbobenzoxi-beta-alanil-homotaurina se separa el grupo de protección mediante hidrogenación catalítica según el modo descrito en el ejemplo 2. Se obtienen 0,808 g (77%) de beta-alanil-homotaurina. - - - - -

Ejemplo 10

3,94 g (11 mmol) de p-nitrofeniléster del ácido N-carbobenzoxi-gamma-aminobutírico se disuelven en 60 ml de pi

- ridina absoluta. La solución se enfría a 0°C. Sin nuevo enfriamiento se adicionan gota a gota bajo agitación 1,41 g (10 mmol) de etanolamin-fosfato, disuelto en 20 ml de agua. Finalmente se adicionan a la solución 2,8 ml (20 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se deja reposar a la temperatura ambiente interior durante 72 horas y luego se evapora bajo vacío a 35°C. El producto residual oleoso se diluye con 10 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae en continuo durante 8 horas con éter. La fase acuosa se evapora bajo vacío. El producto residual oleoso se disuelve en 20 ml de agua destilada y la solución se lleva a una columna cromatográfica con las dimensiones 36 x 2,2 cm llenada con Dowex 50 x 2 (ciclo H<sup>+</sup>). La elución se efectúa con agua destilada. Se recogen 250 ml de eluato y se evaporan bajo vacío a 35°C. El residuo se seca en el desecador sobre pentóxido fosfórico. La sustancia sólida, blanca e higroscópica se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada con una proporción de volumen de 1:9. Se obtienen 3,13 g (87%) de N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiril-etanolaminfosfato.
- El producto se funde a 169-171°C. - - - - -

El espectro IR registrado en KBr presenta las siguientes bandas de absorción características: - - - - -

- =NH (amida) 3323,  $\bar{=}$ P-OH 3500-2000, -O-CO-NH- (carbobenzoxi) 1684, =CO (amida) 1642, =NH (amida) 1548,  $\equiv$ P=O (ligazón H) 1080,  $\begin{array}{c} | \\ -C-O-P=O \\ | \end{array}$  (éster del ácido fosfórico) 1283,  $\bar{=}$ P-O-Alquilo

1050, 950  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

Ejemplo 11

De 3,13 g de N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiril-etanolaminofosfato se elimina el grupo de protección según el modo descrito en el ejemplo 3. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y metanol preparada en una proporción de volumen de 1:9. Se obtienen 1,83 g (81%) de gamma-aminobutiril-etanolaminofosfato. El producto se funde a 207°C.

El espectro IR registrado en KBr muestra las siguientes bandas de absorción características: - - - - -

=NH (amida) 3295,  $-\text{NH}_3^+ \text{OH}^-$  3200-2000, =CO (amida) 1642, =NH (amida) 1558,  $\equiv\text{P}=\text{O}$  (en ligazón H) 1145,  $\equiv\text{P}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$  (asimétrico) 1045 (ancha)  $\equiv\text{P}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$  (simétrico) 957  $\text{cm}^{-1}$ . - - - - -

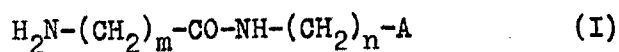
Análisis de  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$  (M = 226,182)

15. Calculado : C 31,86 H 6,68% N 12,39% P 13,70%  
 Encontrado: C 31,50 H 6,97% N 12,04% P 13,40%.

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la fabricación de compuestos de omega-aminoacilamido, de la fórmula general I - - - - -



en donde

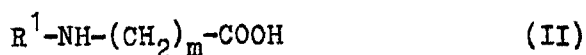
5. m y n significan de manera independiente entre sí los números 2 ó 3 - - - - -

y

A está puesto por los grupos  $-\text{SO}_2-\text{OH}$  u  $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$ , - -

así como de las sales de estos compuestos, caracterizado por

10. que compuestos de la fórmula general II - - - - -



en donde

m tiene el significado arriba indicado y - - - - -

R<sup>1</sup> está puesto por un grupo aralcoxicarbonilo, particularmente por un grupo  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$ , - - - - -

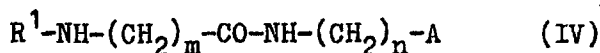
15. o un derivado reactivo de ésteres, particularmente un éster fenílico del ácido, se hace reaccionar compuestos de la fórmula general III - - - - -



en donde

n y A tienen el significado arriba indicado, - - - - -

o con la sal de un compuesto de esta clase, y los compuestos de la fórmula general IV - - - - -



5. en donde

R<sup>1</sup>, A, m y n tienen el significado arriba indicado, - - - - -

se liberan del grupo R<sup>1</sup> de protección mediante hidrólisis o hidrogenólisis catalítica, y los compuestos obtenidos se transforman en el caso deseado en sus sales o se liberan de sus sales. - - - - -

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la fabricación de compuestos gamma-aminobutiriltaurina, caracterizado porque éster p-nitrofenilo del ácido N-carbobenzoxi-gamma-aminobutírico se hace reaccionar con taurina y se hidrogena catalíticamente la N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiriltaurina obtenida, preferentemente en la presencia de carbón paladio activo. - - - - -

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1

para la fabricación de beta-alaniltaurina, caracterizado por-  
que éster p-nitrofenilo de N-carbobenzoxi-beta-alanina se ha-  
ce reaccionar con taurina y se hidroliza la N-carbobenzoxi-  
beta-alaniltaurina obtenida. - - - - -

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la  
fabricación de beta-alanil-homotaurina, caracterizado porque  
éster nitrofenilo de N-carbobenzoxi-beta-alanina se hace reac-  
cionar con homotaurina y se hidroliza la N-carbobenzoxi-beta-  
alanil-homotaurina. - - - - -

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la  
fabricación de gamma-aminobutiril-etanolaminofosfato, caracte-  
rizado porque éster p-nitrofenilo del ácido N-carbobenzoxi-  
gamma-aminobutírico se hace reaccionar con etanolamin-fosfato  
y se hidroliza el N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiril-etanola-  
minfosfato obtenido. - - - - -

15.

6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS  
DE OMEGA-AMINOACILAMIDO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la  
presente memoria que consta de diecisiete hojas foliadas y me-  
canografiadas por una sola de sus caras.

20.

  
mcm.

