

5 DIC. 1978

ES

11	NUMERO	465.568
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	29-12-1977

AI

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



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	RI-609		30-12-1976		Hungría

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

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 2-AMINO-CICLOPENT-1-EN-1-DITIIOCARBOXILICOS SUSTITUIDOS EN N"

71	SOLICITANTE (S)
	RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT. (20929-67 PF/fk)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	21, Gyömrői u., Budapest X., Hungría

72	INVENTOR (ES)
	Dr. György Matolesy, Pircska Berencsy de Bartók, Béla Kiss, Dr. Éva Pálosi, Dr. Egon Kárpáti y Dr. László Szporny

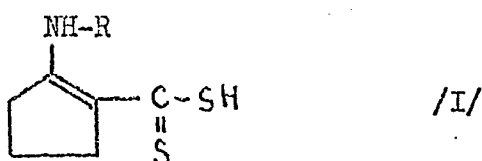
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.795)

jga.

1 La invención se refiere a la preparación de nuevos
 ácidos 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílicos sustitui-
 dos en N y de preparados medicamentosos que contienen estos
 compuestos como sustancias activas.

5 Se encontró que los nuevos ácidos 2-amino-ciclo-
 pent-1-en-1-ditiocarboxílicos sustituidos en N, de la fórmu-
 la general I



15 en la que R significa un grupo alcohilo, recto o ramificado,
 no sustituido, de 5 ó 6 átomos de carbono, un grupo alcohí-
 lo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con grupos alcoxi
 de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo, carboxilo y/o
 amino, un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, un gru-
 po cicloalcohilo de 3 a 8 átomos de carbono, o un grupo fe-
 nilo, poseen un ventajoso efecto inhibidor de la dopamin- β -
 20 -hidroxilasa.

25 Según los actuales conocimientos, las sustancias
 que influyen sobre las funciones nerviosas, ejercitan su ac-
 ción casi exclusivamente mediante la influencia sobre la
 transmisión de los estímulos. Estos procesos son bastante
 bien conocidos; basándose en estos conocimientos, existe la
 30 posibilidad para la preparación de tales compuestos, con
 los cuales se puede influir sobre estos procesos de una ma-
 nera más o menos dirigida. Sin embargo, mediante la inter-
 vención de las funciones nerviosas elementales, no sólo se
 influye sobre el sistema nervioso, sino también sobre los

1 procesos regidos por el sistema nervioso. A las tentativas
correspondientes a este respecto de los últimos años perte-
necen las investigaciones que se ocupan de la dopamin- β -hi-
droxilasa y de los agentes inhibidores de esta enzima.

5 Mediante la dopamin- β -hidroxilasa se cataliza
la última etapa enzimática de la biosíntesis de noradre-
nalina, la transformación de dopamina en noradrenalina. P^ue-
to que la noradrenalina es un importante transmisor de es-
tímulos del sistema nervioso simpático, su concentración
10 juega un papel fundamental importante en las funciones ner-
viosas normales y en los procesos regidos por los nervios.
Las sustancias que inhiben la dopamin- β -hidroxilasa ofre-
cen una posibilidad para intervenir en las funciones nora-
drenérgicas. Esta posibilidad es de gran importancia, tanto
15 desde el punto de vista de la investigación, como también
para la terapéutica; para la investigación, porque la dis-
minución del nivel de noradrenalina provocada por la inhi-
bición de dopamin- β -hidroxilasa, hace posible el estudio
de las consecuencias de la exclusión, parcial o total, de
20 las funciones de la noradrenalina, mientras que, en la
terapéutica, mediante el empleo de los agentes que inhi-
ben la función de la dopamin- β -hidroxilasa, puede compen-
sar la hiperfunción del sistema noradrenérgico. Basándose
en los actuales conocimientos, los inhibidores de la dopa-
25 min- β -hidroxilasa pueden emplearse para el tratamiento de
la alta presión sanguínea y en la terapéutica de la enfer-
medad de Parkinson.

Es sabido que la benciloxiamina y la bencilhidra-
zina inhiben la dopamin- β -hidroxilasa (véase van der Schoot
etc.: Advances in Drug Research, volumen 2, página 47, Har-

1 per and Simmons; Nikodijevic, etc.: J. Pharm. Exp. Therap.
140, 224 /1963/), pero no se usan en la terapéutica debido
a la duración de su acción. También el Disulfiram y su me-
5 tabolito de reducción, el ditiocarbamato de dietilo (Golds-
tein, etc.: Life Sci. 3, 763 /1964/), así como numerosos
ditiocarbamatos disustituídos en N,N (Maj. etc.: Eur. J.
Pharmacol., 9, 183 /1970/; Lippmann etc.: Arch. Int. Phar-
macodyn. Ther. 189, 348 /1971/) muestran intensos efectos
inhibidores de la dopamin- β -hidroxilasa.

10 También in vitro el 2,2-dipiridilo muestra un buen
efecto inhibidor (Green, Biochim. Biophys. Acta 81, 394
/1964/). El disulfuro de bis-(1-metil-4-homopiperazinil-
-tiocarbonilo) es uno de los agentes inhibidores de la do-
pamin- β -hidroxilasa más activos in vivo (Florvall etc.:
15 Acta Pharmaceut. Sulcica, 7, 7 /1970/). También tienen
efectos inhibidores de la dopamin- β -hidroxilasa, de larga
duración, numerosos derivados de tiocarbamida aromáticos
y alifáticos (Johnson etc.: J. Pharm. Exptl. Ther. 171, 80
/1970/).

20 Entre las sustancias preparables por vía micro-
biológica, muestran efectos inhibidores de la dopamin- β -
-hidroxilasa, especialmente el ácido fusárico (ácido 5-bu-
til-picolínico) y sus derivados (véase, por ejemplo Hidaka,
etc.: Molec. Pharmacol. 9, 172 /1973/) así como el Oosponol/
25 Umezawa etc.: J. Antibiotics, 25, 239 /1972/) y el Dopastin
(Iinuma etc.: J. Agr. Biol. Chem. 38, 2107 /1974/).

Se comprobó también posteriormente que inhiben
la dopamin- β -hidroxilasa algunos de los medicamentos cono-
cidos y ya puestos en el mercado, tales como, por ejemplo,
30 Hydralazin, Methimazol y anfetamina. La mayoría de los com-

1 puestas arriba mencionados tienen, sin embargo, la desven-
taja común de que en efecto inhiben activamente la dopamin-
- β -hidroxilasa, pero (especialmente para una duración pro-
longada del tratamiento) actúan de manera bastante tóxica
5 y por ello, no pueden utilizarse en terapéutica o solamente
pueden utilizarse en una medida limitada.

Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención
muestran asimismo un intenso efecto inhibitor de la dopa-
min- β -hidroxilasa, pero son esencialmente menos tóxicos que
10 los compuestos conocidos que actúan de manera similar.

La actividad inhibitora de la dopamin- β -hidro-
xilasa de los nuevos compuestos se comprobó mediante los si-
guientes experimentos:

Se utilizaron ratas Wistar, machos, con un peso
15 corporal de 150 a 200 g. La actividad inhibitora de la do-
pamin- β -hidroxilasa de los compuestos investigados, se de-
terminó, basándose en las modificaciones de la concentración
de noradrenalina, dopamina y adrenalina, en el cerebro, en
el corazón, en el bazo o en las glándulas suprarrenales. Se
20 midió también en el cerebro la concentración de serotonina
y de ácido 5-hidroxi-indolilacético. Las determinaciones se
realizaron de la siguiente manera:

Los compuestos a investigar se administraron a
los animales por vía intraperitoneal, al cabo de 4 horas se
25 decapitaron los animales, se separaron rápidamente cerebro,
corazón, bazo y glándulas suprarrenales, se colocaron sobre
placas metálicas enfriadas con hielo seco, y se dejaron con-
gelar. Los órganos congelados se almacenan como máximo du-
rante la noche, a -20°C .

30 Para la determinación de la concentración de adre

1 nalina en las glándulas suprarrenales, se limpiaron de grasa
las glándulas suprarrenales y se homogeneizaron en 3,0 ml
de ácido perclórico 0,4 N. Los homogeneizados se centrifu-
5 garon durante 10 minutos, a 0°C, a 3.200 revoluciones por
minuto. En el líquido sobrenadante se determinó directamen-
te la concentración de adrenalina, por el método de Laverty
y colaboradores (Anal. Biochem. 22, 369 /1968/).

10 Para la determinación del contenido de noradrena-
lina en el corazón y en el bazo, se pesaron ambos órganos en
estado congelado y, después, se homogeneizaron en ácido per-
clórico 0,4 N que contenía 0,05 % de sal disódica de ácido
etilendiaminotetraacético y 0,1% de Na₂S₂O₅. Los homogenei-
zados se centrifugaron de la manera descrita arriba, el lí-
quido sobrenadante se separó por decantación y se ajustó
15 a pH 8,0 ± 0,1 con tampón tris 0,1 M (2-amino-2-hidroxime-
til-1,3-propanodiol), el cual se había mezclado con 20 g/l
de NaOH y 25 g de sal disódica de ácido etilendiaminotetra-
acético. Las muestras se mezclaron después con porciones de
100 mg, de óxido de aluminio previamente preparado (véase
20 Anton etc.: J. Pharm. Therap. 138, 360 /1962/) y se agita-
ron mecánicamente durante 20 minutos. El óxido de aluminio
se lavó dos veces con porciones de 10 ml de agua destilada
y, después, se eluyó la noradrenalina con 1,0 ml de ácido
perclórico 0,05 N. La noradrenalina se determinó en 0,5 ml
25 de eluato. La determinación se realizó según el método de
Shellenberger y colaboradores (Anal. Biochem. 39, 356 /1971/),
con las siguientes modificaciones: 0,5 ml de eluato se mez-
claron con 0,5 ml de tampón de fosfato sodopotásico 0,1 M
(que contenía 9 g/l de sal disódica de ácido etilendiamino-
30 tetraacético). Las catecolaminas presentes (en el corazón y

1 en el bazo solamente hay presente noradrenalina; en el cerebro se incluye también la dopamina en la determinación similar descrita abajo posteriormente) se oxidaron con 0,1 ml de una solución de yodo 0,1 N (en yoduro potásico al 5%).

5 Al cabo de exactamente 2 minutos, se interrumpió la oxidación mediante la adición de 0,25 ml de solución de sulfito sódico al 2,5% (en lejía de sosa 4,4 N). Dos minutos después de la adición de la solución alcalina de sulfito sódico, se

10 mezclaron las muestras con 0,2 ml de ácido acético concentrado, con lo que se disminuyó el valor del pH a 4,4-4,5. Las muestras se mantuvieron entonces durante 5 minutos, en una estufa calentada a 100°C y, seguidamente, se enfriaron en hielo/agua. La fluorescencia de noradrenalina se determinó con un espectro-fotofluorómetro OPTON para una longitud de onda de excitación de 390nm y una longitud de onda

15 de emisión de 490 nm.

Para la determinación de noradrenalina, dopamina, serotonina y ácido 5-hidroxi-indolilacético en el cerebro, se homogeneizaron los cerebros en 10 partes en volumen de

20 ácido perclórico 0,4 N. Los homogeneizados se almacenaron durante la noche a -20°C, después se descongelaron y se centrifugaron de la manera arriba descrita, Se recogieron cantidades de homogeneizado que contenía 0,5 g de cerebro y se ajustaron a pH $8,0 \pm 0,1$ con la solución de tampón tris

25 0,1 M arriba descrita. Las muestras se continuaron tratando de manera similar a como se ha descrito arriba en la determinación de noradrenalina en el corazón y en el bazo, con la sola diferencia de que la elución se realizó con 1,5 ml de ácido perclórico 0,05 N. El contenido de noradrenalina

30 y de dopamina se determinó asimismo en 0,5 ml del eluato,

1 según el método fluorométrico arriba descrito, con la sola
excepción de que para la lectura de la fluorescencia de noradrenalina, se utilizaron muestras de un volumen de 0,5 ml.
El residuo se mantuvo durante 50 minutos a 100°C y, después,
5 se enfrió en hielo/agua; la fluorescencia de la dopamina se leyó para una longitud de onda de excitación de 325 nm y una longitud de onda de emisión de 380 nm.

En otros experimentos se determinaron también con las mismas muestras, además de la noradrenalina y la dopamina, las cantidades presentes de serotonina y ácido 5-hidroxi-indolilacético. En tal caso, los cerebros se homogeneizaron en 10 ml de etanol al 75% y los homogeneizados se mezclaron con 0,2 ml de una solución acuosa que contenía 10% de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético y 5% de ácido ascórbico. Después, los homogeneizados se mantuvieron durante la noche a -20°C y se centrifugaron de la manera arriba descrita. 0,5 ml del líquido sobrenadante se diluyeron con el mismo volumen de agua destilada y se introdujeron en columnas (0,5 x 1,5 cm) tamponadas, que contenían resina cambiadora de iones Amberlite CG-30 (mallas 200-400). Después del paso de esta solución, las columnas se lavaron con 5 ml de agua destilada y, después, con 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,2 N. (El líquido que había pasado y el agua destilada utilizada para el lavado se reunieron y se utilizaron para la determinación del ácido 5-hidroxi-indolilacético).
15 Seguidamente, se eluyeron la noradrenalina, la dopamina y la serotonina, con otros 1,2 ml de ácido clorhídrico 0,2 N. Las determinaciones se realizaron con porciones de 0,3 ml de eluato cada una de ellas.
20
25

30 La noradrenalina y la dopamina se determinaron se-

1 gún el método de Shellenberger y colaboradores (véase arriba); la determinación de serotonina se realizó según el método de Curzon y colaboradores (véase Brit. J. Pharmacol. 39, 653 /1970/) con las siguientes modificaciones: 0,5 ml
5 de las muestras que contenían serotonina se mezclaron con 0,6 ml de una solución de (di)aldehído orto-ftálico al 0,01 %, recientemente preparada (una solución al 0,5% de (di)aldehído orto-ftálico en etanol absoluto, se diluyó a 50 veces
10 vieron durante 10 minutos en un baño de agua en ebullición y, a continuación, se enfriaron inmediatamente en agua corriente. Los valores de fluorescencia se leyeron para una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 490 nm.

15 Para la determinación del ácido 5-hidroxi-indolilacético, los líquidos que habían pasado, recogidos de la manera arriba descrita y reunidos con el agua de lavado, se mezclaron con 10 ml de agua destilada y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y las muestras así obtenidas se
20 vertieron en columnas de 0,8 x 4,0 cm. rellenas con resina Sephadex G-10. Después del paso, se lavaron las columnas con porciones de 15 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y, después, con 1,8-2,0 ml de solución acuosa de hidróxido amónico 0,02 N, eluyéndose después el ácido 5-hidroxi-indolilacético con otros 2,0 ml de solución de hidróxido amónico. La
25 determinación del ácido 5-hidroxi-indolilacético se realizó con porciones de 0,5 ml de cada uno de los eluatos, según el método de Korf y colaboradores (Biochem. Pharmacol. 20, 659 /1971/).

30

Los resultados de estos experimentos se recogen

020178

1 en la siguiente tabla. Como sustancias de comparación se em-
plearon Disulfiram, 2,2-dipiridilo, disulfuro de bis-(1-me-
til-4-homopiperazinil-tiocarbonilo), dietilditiocarbamato
5 de sodio y N-fenil-N'-(2-tiazolil)-tiourea. Los valores in-
dicados en la tabla son valores porcentuales referidos a los
índices de amina encontrados en los experimentos testigo pa-
ralelos.

10

15

20

25

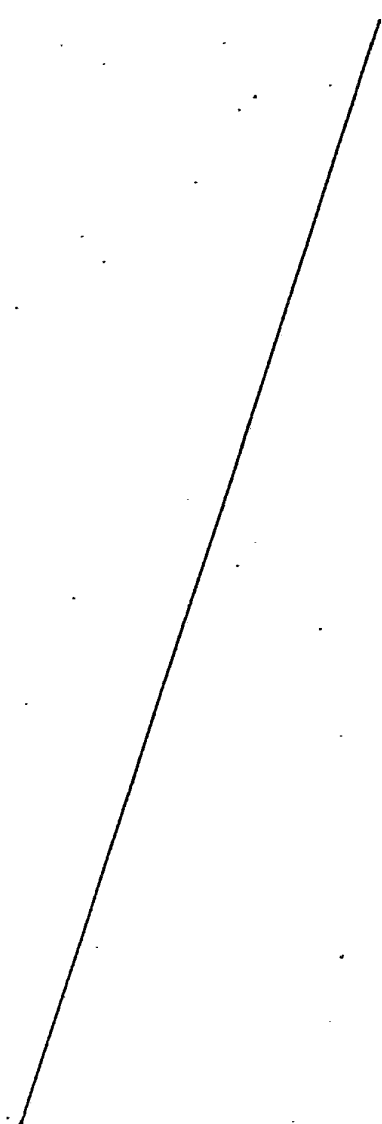
30

020178

Compu- sto	Adminis- tración	Dosis mg/kg	Número de animales	Cerebro			Coraz- zon		Bazo		Glándulas su- prarrenales	
				NA	DA	SE	5-HIAA	NA	NA	NA	NA	AD
M-1	i.p.	100	6	63,4	106,8	116,0	-	106,1	77,1	105,6		
	i.p.	200	12	64,2	122,0	106,8	140,6	110,0	109,5	91,5		
M-2	i.p.	100	6	78,6	107,6	118,3	-	81,3	74,5	103,4		
	i.p.	200	6	71,1	119,3	109,4	-	122,8	89,9	71,9		
M-3	i.p.	100	6	75,2	103,3	108,4	-	86,9	48,2	86,2		
	i.p.	200	6	68,8	113,6	98,2	-	131,3	135,1	73,5		
M-4	i.p.	100	6	65,4	109,5	110,0	-	85,0	81,04	82,7		
	i.p.	200	5	41,6	126,5	122,4	131,8	75,4	98,4	93,4		
M-5	i.p.	100	6	81,7	100,2	110,0	-	98,4	76,4	69,4		
	i.p.	200	5	69,3	101,6	113,7	141,4	75,0	67,1	70,7		
M-6	i.p.	200	6	40,7	107,4	101,2	149,9	92,7	98,1	94,9		
M-7	i.p.	200	6	65,8	105,9	99,7	153,4	95,6	85,3	79,5		
M-8	i.p.	200	6	75,6	97,3	102,0	134,8	99,9	71,3	88,4		
DS	i.p.	200		22,5	111	122	-	98	-	52		
		400		24,1	112	117	-	102	-	66		

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto	Administración	Dosis mg/kg	Número de animales	Cerebro		5-HIAA	Corazón		Glándulas suprarrenales	
				NA	DA		NA	NA	AD	AD
DDC-Na	i.p.	400		64,1	120	-	-	-	-	-
2,2-D	i.p.	37,5		79,5	116	-	104	100	80	
FLA-63	i.p.	75		41,2	95	100	58	-	63	
U-14624	i.p.	50		24,6	118	124	96	58	43	
		200		31,6	121	137	106	111	72	



1 Las abreviaturas indicadas en la Tabla representan los siguientes compuestos:

- M-1 : Acido 2-(2-metoxi-etil)-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico,
- 5 M-2 : Acido 2-alilamino-2-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico,
- M-3 : Acido 2-isoamilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico,
- M-4 : Acido 2-hidroxi-etilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico,
- 10 M-5 : Acido 2- \overline{N} -(4-carboxi-4-amino-butyl)-amino $\overline{7}$ -ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico,
- M-6 : Acido 2-ciclohexilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico,
- 15 M-7 : Acido 2- \overline{N} -(5-carboxi-5-amino)-pentil $\overline{7}$ -ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico,
- M-8 : Acido 2-fenilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico
- DS : Disulfiram,
- DDC-Na : Dietilditiocarbamato de sodio
- 20 2,2-D : 2,2-dipiridilo
- FLA-63 : Disulfuro de bis(1-metil-4-homopiperazinil)-tio-carbonilo,
- U-14624 : N-fenil-N'-(2-tiazolil)-tiourea,
- NA : Noradrenalina,
- 25 DA : Dopamina,
- SE : Serotonina.
- 5-HIAA : Acido 5-hidroxi-indolilacético.

30 Como se desprende de los datos de la tabla anterior, los nuevos compuestos de acuerdo con la invención provocan en el cerebro una intensa disminución, de 50 a 70%, del

1 contenido de noradrenalina, pudiendo observarse simultánea-
mente un considerable aumento, de 20 a 30%, del contenido
de dopamina. El aumento del contenido de serotonina es
5 menos importante; el aumento de la cantidad del ácido 5-
-hidroxi-indolilacético ha llegado a ser, por el contra-
rio, en algunos casos, incluso de 50 a 90%.

10 El contenido de noradrenalina en el corazón y en el
bazo, así como el contenido de adrenalina en las glándulas
suprarrenales, se redujeron igualmente mediante los nuevos
compuestos, pero la disminución fue, en la mayor parte de
los casos, a saber también en el caso de los compuestos que
provocan en el cerebro una fuerte disminución del contenido
de noradrenalina, mucho menos importante. Esta circunstancia
15 puede explicarse probablemente, porque en estos órganos, el
metabolismo de la catecolamina es lento, estando presentes
en las glándulas suprarrenales reservas relativamente gran-
des de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina), y el con-
tenido de noradrenalina que falta en el bazo y el corazón,
es repuesto rápidamente por la circulación. También al es-
tudiar los efectos de compuestos conocidos inhibidores de
20 la dopamin- -hidroxilasa no pueden comprobarse ninguna cla-
ra disminución del contenido de catecolamina en estos órga-
nos.

25 Las toxicidades de los nuevos compuestos de acuer-
do con la invención, se indican en la siguiente Tabla 2.

1

Tabla 2

Compuesto	Clase de animal	Administración	DL ₅₀ mg/kg
M-1	Ratón	i.p.	~ 400
5 M-2	Ratón	i.p.	~ 500
M-4	Ratón	i.p.	~ 800
M-5	Ratón	i.p.	~ 700
M-6	Ratón	i.p.	> 1000
M-7	Ratón	i.p.	~ 900
10 M-8	Ratón	i.p.	> 1000
FLA-63	Ratón	i.p.	~ 150
2,2-D	Ratón	i.p.	280
	Rata	i.p.	150
Hydrazalin	Ratón	i.p.	83
15 DS	Rata	p.o.	8600 ± 370
	Liebre	p.o.	1800 ± 130
Dopastin	Ratón	i.p.	250 - 500
		i.p.	460
		p.o.	750
20 Acido fusárico	Ratón	p.o.	230 ± 25
Acido clorofusárico	Ratón	p.o.	470 ± 85
Oosponol	Ratón	i.p.	40
		p.o.	280
25 U-14624	Ratón	i.p.	~ 680
		p.o.	> 1000

30

020178

1 De estos datos se desprende que los valores de toxicidad de los nuevos compuestos son extraordinariamente favorables, de tal modo que estos compuestos pueden ser administrados también durante un período prolongado, sin efectos secundarios perjudiciales.

5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan, de acuerdo con la invención, haciendo reaccionar ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico o una sal del mismo, con una amina de la fórmula general II

10



en la que R tiene el significado anterior.

Esta reacción se realiza de la manera descrita en la bibliografía para compuestos similares (véase B. Bordás y colaboradores, J. Org. Chem. 37, 1727 /1972/). Ventajosamente, se trabaja en un disolvente inerte, por ejemplo, en un alcohol eventualmente acuoso, a temperatura elevada convenientemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Tanto el ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico utilizado como sustancia de partida, como también las aminas de la fórmula general II son productos ya conocidos.

20

Los detalles más detallados del procedimiento, se ilustran mediante los siguientes ejemplos:

25

Ejemplo 1:

Acido 2-alilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico.

7,1 g (0,04 moles) de sal anónica de ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico, se ponen en suspensión en 60 ml de metanol y se mezclan con 6,0 g (0,2 moles) de

30

1 alilamina. La mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas, se
diluye con 180 ml de agua después del enfriamiento, se cla-
rifica con carbón activo, se filtra, se acidifica con 12 ml
5 de ácido acético, se separa por filtración el ácido 2-alil-
amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico precipitado, se la-
va con agua y se seca en un desecador bajo vacío. El produc-
to obtenido con un 48% de rendimiento, funde a 100-104°C.

Análisis:

Calculado: S 32,2 %, N 7,03 %;

10 Encontrado: S 31,5 %, N 6,7 %.

Ejemplo 2:

Acido 2- \overline{N} -(4-carboxi-4-amino-butyl)-amino $\overline{7}$ -ciclo-
pent-1-en-1-ditiocarboxílico.

15 3,36 g (0,02 moles) de clorhidrato de L-ornitina
y 5,0 g (0,06 moles) de bicarbonato sódico se ponen en sus-
pensión en una mezcla de 50 ml de metanol y 15 ml de agua,
y se hierve a reflujo durante 1,5 horas. Seguidamente, se
añaden 20 ml de metanol y, a continuación, 3,52 g (0,02 mo-
les) de sal amónica de ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditio-
20 carboxílico, y la mezcla se hierve a reflujo durante otras
10 horas. La mezcla de reacción se enfría seguidamente, se
diluye con 200 ml de agua, se clarifica con carbón activo,
se filtra y se acidifica con 25 ml de ácido acético. El áci-
do 2- \overline{N} -(4-carboxi-4-amino-butyl)-amino $\overline{7}$ -ciclopent-1-en-1-
25 -ditiocarboxílico precipitado se separa por filtración, se
lava con agua y se seca en el desecador. El producto obte-
nido con un rendimiento de 15%, funde a 155°C.

Análisis:

Calculado: S 23,40 %, N 10,20 %;

30 Encontrado: S 26,04 %, N 7,86 %;

1

Ejemplo 3:

Acido 2-isoamilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico.

5

La solución de 12,6 g (0,08 moles) de ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico en 120 ml de metanol, se mezcla con 17,0 g (0,2 moles) de isoamilamina. La mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas, después de enfriar se mezcla con 360 ml de agua, se separa por filtración y, después, se acidifica con 12 ml de ácido acético. El producto precipitado se separa por filtración y se lava con agua.

10

Después, el producto todavía húmedo se recoge en una mezcla de 30 ml de agua y 20 ml de solución de bicarbonato sódico al 10%. La sustancia insoluble se separa por filtración, el filtrado se acidifica con ácido acético, el producto precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca en el desecador. El ácido 2-isoamilamino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico obtenido con un rendimiento de 3,62%; funde a 65-79°C.

15

Análisis:

20

Calculado: S 27,9 %, N 6,1 %;

Encontrado: S 27,5 %, N 6,17 %.

Ejemplo 4:

Acido 2-(2-metoxi-etil)-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico.

25

12,6 g (0,08 moles) de sal amónica de ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico se ponen en suspensión en 120 ml de metanol y se mezclan con 15,0 g (0,2 moles) de 2-metoxi-etilamina. La mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas, después de enfriar se diluye con 360 ml de agua, la solución opalina se clarifica con carbón activo, y la solu-

30

1 ción de color rojo claro obtenida se acidifica con 12 ml
(0,2 moles) de ácido acético. La sustancia amorfa, amari-
llenta, precipitada, se separa por filtración, se lava con
agua y se seca en el desecador en vacío. Para purificar el
5 producto se recogen 6,1 g de producto bruto en 50 ml de
agua, se mezclan con 20 ml de lejía de sosa al 10%, se agi-
ta durante algunos minutos, después se elimina la parte in-
soluble por filtración, se vuelve a lavar con una pequeña
cantidad de agua, y el filtrado transparente obtenido se
10 acidifica con ácido acético hasta la precipitación completa
del producto. El precipitado se separa por filtración, se
lava con agua y se seca en el desecador. El ácido 2-(2-me-
toxi-etil)-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico obtenido
con un rendimiento de 35,7%, funde a 64-70°C.

15

Análisis:

Calculado: S 29,4 %, N 6,45 %;

Encontrado: S 29,4 %, N 5,81 %.

20

25

30

020178

1

REIVINDICACIONES

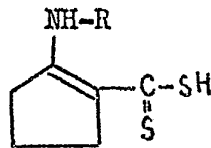
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de ácidos 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílicos sustituidos en N, de la fórmula general I

15



/I/

20

en la que R significa un grupo alcoholo, recto o ramificado, no sustituido, de 5 ó 6 átomos de carbono, un grupo alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido con grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxilo, carboxilo y/o amino, un grupo alqueniilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, o un grupo fenilo, caracterizado porque se hace reaccionar ácido 2-amino-ciclopent-1-en-1-ditiocarboxílico o una sal del mismo, con una amina de la fórmula general II

25



/II/

en la que R tiene el significado anterior.

30

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS

020178

-2-AMINO-CICLOPENT-1-EN-1-DITIOCARBOXILICOS SUSTITUIDOS EN
N.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

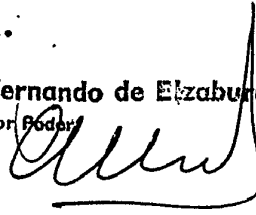
5 Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 04.OCT.1978

P.A.

10

Fernando de Elizaburu
Por Poder



15

20

25

30

MRS