



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO <b>469313</b>	(10) AT
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION <b>29 ABR. 1978</b>	

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

**PATENTE DE INVENCION**

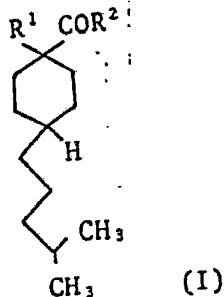
(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO Nº 72639/77	(32) FECHA 16.6.1977	(33) PAIS JAPON
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C   A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la obtención de derivados de ácido ciclohexano-carboxílico".		
(71) SOLICITANTE (S) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC (sociedad japonesa)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE SAGA-KEN (JAPON) Nº 408, Tashiro-daikan-machi, Tosu-shi		
(72) INVENTOR (ES) 1. Kanji NODA 2. Akira NAKABAWA 2. Kenji YAMAGATA 4. Terumi HACHIYA 5. Hiroyuki IDE 6. Akihide KODA (todos de nacionalidad japonesa)		
(73) TITULAR (ES) - - - -		
(74) REPRESENTANTE D. Carlos Roeb Ungehauser.		

pr.

1

El presente invento se relaciona con el procedimiento para preparar derivados de ácido ciclohexanocarboxílico representados por las siguiente fórmula general (I):

5



10

(en que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno o metilo; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en alcoxi inferior con 1-6 átomos de carbono o resto de amino ácido. En el caso de que R<sup>1</sup> sea hidrógeno, sin embargo, R<sup>2</sup> significa resto de amino ácido.)

15

Todos los compuestos, que se obtienen por el procedimiento del presente invento son enteramente nuevos, que nunca han aparecido en ninguna publicación impresa, poseyendo un alto grado de actividades farmacológicas, tales como actividades antialérgicas, antiinflamatorias, antiulcerativas, antibacterianas, antitrombóticas y mejoradoras de la función hepática. Por lo tanto, estos compuestos son útiles como medicinas.

20

25

Además, estos compuestos son superficie-activos, y por lo tanto, útiles como aditivos para pasta dentífrica y champú, como agentes superficie-activos para detergentes, agentes dispersantes, agentes emulgantes y cosméticos, y también agentes anticaries. En los campos industriales, los antes mencionados compuestos son útiles como detergentes para mantener suaves los tejidos, como aditivos para aceites lubrican-

30

1 tes, como agentes antioxidantes, aditivos para plásticos y también como agente capturador de metal, agentes flotadores de iones y agentes emulgantes para otros propósitos industriales.

5  $R^2$  en la antes mencionada fórmula general I se describirá aquí posteriormente.  $R^2$  se selecciona del grupo consistente en alcoxi inferior con 1-6 átomos de carbono o resto de amino ácido. Una explicación concreta concerniente al antes mencionado  $R^2$  alcoxi inferior puede ser metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi y hexiloxi y amino de ácido de resto de amino ácido puede ser amino ácido ácido, tal como ácido glutámico, ácido aspártico, ácido  $\alpha$ -aminoadípico, ácido  $\alpha$ -aminopimélico, glutamina, ácido cisteico, ácido homocisteico y ácido 2-amino-eicosandicarboxílico o aquellos de ester inferior de alquilo; amino ácido neutro, tal como glicina, fenilalamina, fenilglicina, alanina, ácido  $\alpha$ -aminobutírico, valina, norvalina, leucina, isoleucina, norleucina, p-nitrofenilalanina, triptofano y prolina o aquellos de alquil ester inferior; amino ácido teniendo átomos de azufre, tales como metionina, cisteína, homocisteína, penicilamina y etionina o aquellos de alquil ester inferior; amino ácido teniendo grupo hidroxilo, tal como treonina, serina, tirosina, nitrotirosina,  $\beta$ -hidroxileucina, homoserina y oxiprolina; derivados de N-metilo o N-etilo de un  $\alpha$ -amino ácido, tal como sacocina; derivados de o-acilo o de o-metilo de amino ácido teniendo grupo hidroxilo tal como resina;  $N^\omega$ ,  $N^\omega$ -di-inferior alquil derivados del ácido amino básico tal como lisina y ornitina; y ácido  $\beta$ -amino tal como  $\beta$ -alamina y ácido  $\beta$ -aminoisobutírico; y ácido

10

15

20

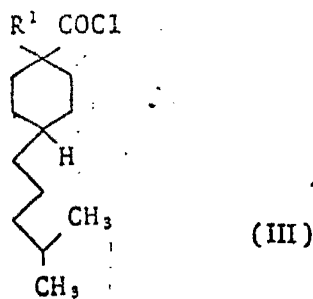
25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

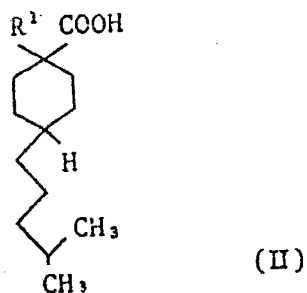
$\omega$ -amino tal como ácido  $\gamma$ -amino-valérico, ácido  $\epsilon$ -amino caprónico y aquellos derivados de N-metilo o N-etilo. No importa si el amino ácido antes mencionado y sus derivados están en forma de cuerpo ópticamente activo o racemo.

El presente invento se relaciona con el procedimiento para preparar derivados de ácido ciclohexanocarboxílico, representados por la fórmula general mencionada (I) que comprende el hacer reaccionar los compuestos de la siguiente fórmula general (III)



(en que  $R^1$  tiene el mismo significado que se ha mencionado arriba) con un alcohol inferior o amino ácido.

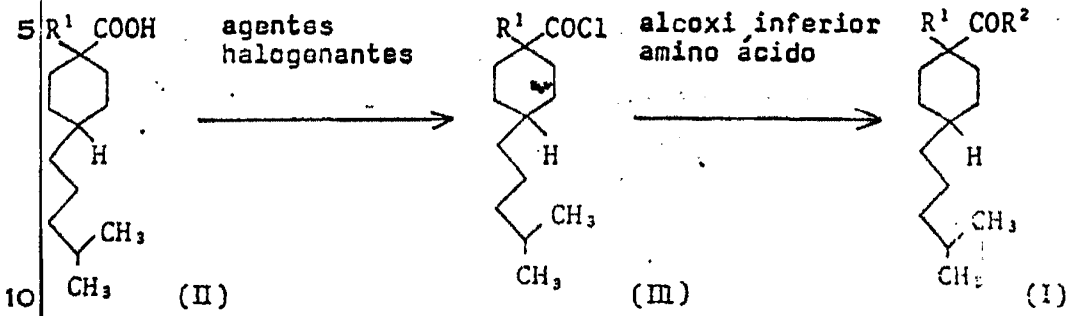
En lo antedicho, el compuesto de la fórmula (III) obtenido por tratar los compuestos de la fórmula general (II), obtenidos tratando los compuestos de la fórmula general (II):



1

(en que R<sup>1</sup> tiene los mismos significados arriba mencionados por agentes halogenantes.

El procedimiento para preparar los compuestos de este invento se describirá más abajo más particularmente.



15

En que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los mismos significados definidos anteriormente.

El procedimiento representado por el antes mencionado esquema de reacción puede proseguir de tal manera que al hacer reaccionar los compuestos representados por la fórmula general (II) con un alcohol inferior o amino ácido, que corresponden al haluro ácido (III) que se obtienen tratando con agentes halogenantes (as decir: cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y pentacloruro de fosforo).

20

Las reacciones del haluro ácido (III) con alcohol inferior avanzan rapidamente si se conducen en los disolventes orgánicos (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, diglima, cloroformo, benceno y tolueno (que son no reactivos en presencia de álcali) por ejemplo, trietilamina, pitidina, carbonato sódico y carbonato potásico) a temperatura ambiente o calentando 10-120°C si fuera necesario.

25

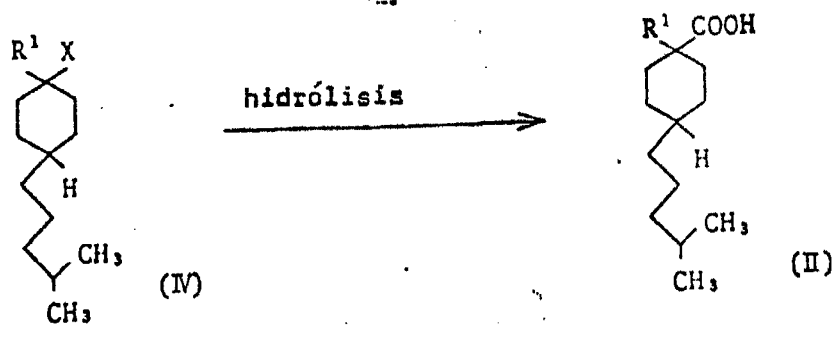
Las reacciones con amino ácido pueden hacerse disolviendo

30

1 o suspendiendolo en disolventes (por ejemplo, agua, alcohol,  
acetona; tetrahidrofurano, dioxano y su mezcla) y a los di-  
solventes se añaden a gotas alcali y haluro acido en la can-  
5 tidad equivalente o en exceso del grupo amino acido en pre-  
sencia de álcali (por ejempli, hidróxido sódico, hidróxido  
potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, trimetila-  
mina, trietilamina, piridina y sus mezclas). Durante el go-  
teo el pH en el sistema de reacción debería mantenerse den-  
tro del alcance de 9-13,5 y se agitará en estado de refrige-  
10 rarse a temperatura ambiente (5-30°C) y si fuese neces-  
ario se calentará a 40-60°C en baño de agua después del gote-  
o. Si el producto, así obtenido, puede aislarse como N-acil  
amino acido, también puede conducirse a la producción de al-  
quil ester inferior por medio de la colocación de cloruro  
15 de hidrógeno en alcohol inferior o tratando con agentes des-  
hidratantes, tales como sulfato o dicitclohexilcarbodiimida  
o tratando con eterato de borotrifluoruro. Además, puede  
obtenerse también el mismo resultado haciendo que los deri-  
vados de amino acido reaccionen con anhídrico acido, anhí-  
20 drico acido mixto de isopropenilester en lugar de haluro a-  
cido o calentando acido carboxílico y amino acido para des-  
hidratación.

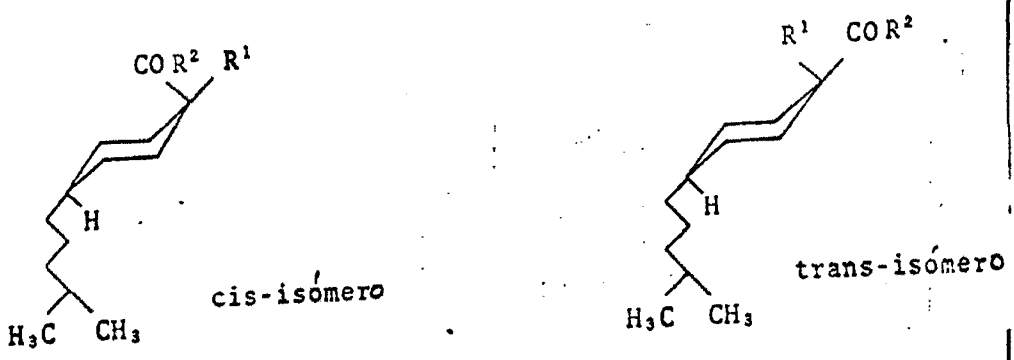
25 Los compuestos (II) que son materiales de partida de este  
invento puede obtenerse fácilmente hidrolizando con acido  
o alcali los compuestos representados por la fórmula gene-  
ral (IV) que puede sintetizarse de la manera descrita, por  
ejemplo, por Günther Ohloff Ann, 606, 100 ('57) como se -  
30 ilustra en el esquema de reacción que sigue:

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



en que X puede ser ciano, alcoxi carbonilo inferior o carbamilo.

Como se indica mas abajo, en los compuestos (I) que se obtienen por el procedimiento del presente invento, existen dos isómeros estero-geométricos, es decir isómero cis e isómero trans,



que pueden separarse aprovechando la reactividad de sus grupos funcionales y la diferencia de su configuración espacial (es decir, la formación de compuestos de clatrato, consistentes en urea, tiourea y ciclo-dextrina o la estabilidad en reacciones hidrolíticas).

Hasta ahora, solamente se ha conocido hormona adrenocortical como agentes antialérgicos, especialmente aquellos del tipo retardado. Sin embargo, las preparaciones esteroides causan serios efectos secundarios si se administran conti-

1 nuamente durante un prolongado periodo de tiempo, y por lo  
tanto, el desarrollo de los agentes atialérgicos no esteroi  
des con menos efectos secundarios tienen gran demanda. Los  
inventores de la presente solicitud sintetizaron derivados  
5 de acido ciclohexanocarboxílico representados por la fórmu  
la general (I) en la investigación de nuevos compuestos del  
tipo no esteroide y encontraron que estos compuestos tenían  
excelentes acciones antialérgicas casi sin efectos secunda  
rios, tanto en administración oral como tópica después de  
10 varios estudios sobre sus actividades farmacológicas. Los -  
compuestos que se obtienen por el procedimiento de este in  
vento poseen actividades farmacológicas, tales como activida  
des anti-inflamatorias, anti-ulcerativas, anti-bacterianas,  
y anti-trombóticas. ~~En~~ tam, estos compuestos son útiles  
15 como medicinas desde el punto de vista industrial. Los com  
puestos también poseen un alto grado de efectos superficie  
activadora, por lo tanto, pueden usarse como aditivos para  
pasta dentífrica y champú como agentes superficie-activos  
para detergentes, agentes dispersantes, agentes emulgantes  
20 y cosméticos y también como agentes anticaries. Especialmen  
te como detergentes, entre otros, son útiles como un nuevo  
tipo de detergente, que puede usarse en personas con piel  
delicada o de constitución alérgica, gracias al hecho de  
que los detergentes así preparados son menos tóxicos y más  
25 moderados que los convencionales en su efecto sobre la piel  
o las menmbranas mucosas, no obstante a sus fuertes activi  
dades superficie-activas y también son sin sabor y sin olor.  
Además, las otras propiedad tanto físicas como químicas pe  
30

1      culiars de los compuestos, que se obtienen por el procedi-  
miento de este invento se encuentran aplicables a otros va-  
rios campos y, por lo tanto, al presente invento se ha lle-  
vado a completarse.

5      Se enumerarán más abajo compuestos representativos, que se  
obtienen por el procedimiento del presente invento:

        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-glicina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-alanina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-alanina  
10      N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)- $\beta$ -alanina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-Leucina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-leucina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-isoleucina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-isoleucina  
15      N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-norvalina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-valina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-valina  
        N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-norleucina  
20      Acido N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL- $\alpha$ -  
amino-n-butírico  
        Acido N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)- $\epsilon$ -ami-  
no-n-butírico  
25      N<sup>2</sup>-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-glutamina  
        N<sup>2</sup>-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-glutamina  
        Acido N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)- $\epsilon$ -amino  
capróico  
        Acido N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-glutá-  
mico  
30      Acido N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-glu

1	támico
	N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-sarcocina
	N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-metionina
	N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-metionina
	N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-cisteina
5	N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-glicina etil éster,
	ácido N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-aspártico
10	ácido N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-aspártico
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-glicina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-alanina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-alanina
15	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-β-alanina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-isoleucina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-isoleucina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-norvalina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-valina
20	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-valina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-norleucina
	ácido N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-α-amino-n-butírico
25	ácido N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-γ-amino-n-butírico
	N <sup>2</sup> -(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-glutamina
	N <sup>2</sup> -(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-glutamina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-sarcocina
30	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-metionina

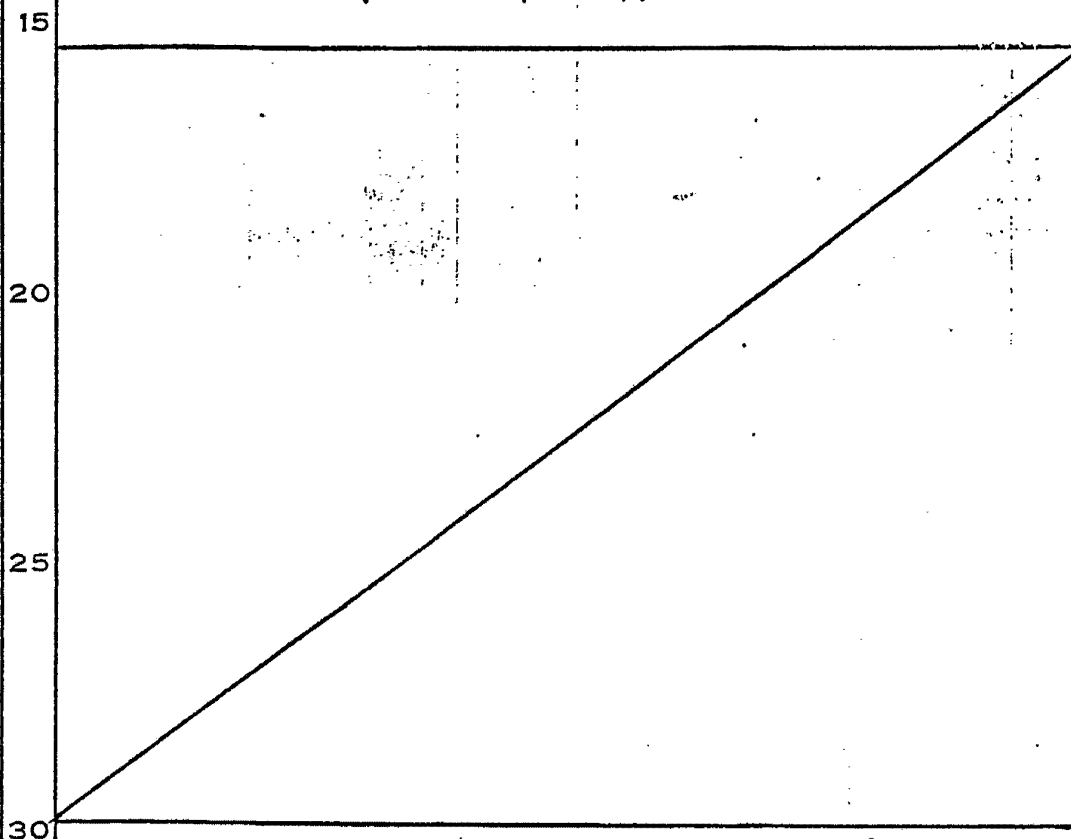
1	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-metionina
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-cisteina
	ácido N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-L-aspártico
5	ácido N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-aspártico
	N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-glicina metil éster
	N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-glicina
10	N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-β-alanina
	N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-L-alanina
	N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-DL-alanina
	N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-sarcocina
	N <sup>2</sup> -(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-L-glutamina
15	N <sup>2</sup> -(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-DL-glutamina
	ácido N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-L-glutámico
	ácido N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-DL-glutámico
	ácido N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-ε-aminocapróico
	N-(cis-4-isohexilciclohexanocarbonil)-L-cisteina
20	N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-glicina
	N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-L-alanina
	N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-DL-alanina
	N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-sarcocina
	N <sup>2</sup> -(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-L-glutamina
25	N <sup>2</sup> -(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-DL-glutamina
	ácido N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-L-glutámico
	ácido N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-DL-glutámico
	ácido N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-ε-aminocapróico
30	co

1 N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-glicina isopropil  
ester  
metil ester de ácido N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)  
-  $\epsilon$ -aminocapróico.

5 Los compuestos (I) que se obtienen por el procedimiento de  
este invento pueden conducirse a la producción de base  
inorgánica, tal como sodio, potasio y calcio y también ba-  
se orgánica tal como monoetanolamina, dietanolamina y trie-  
tanolamina.

10 Ejemplos de los compuestos del presente invento se ilustran  
en la siguiente Tabla 1 incluyendo su punto de fusión o es-  
pectro de masa (ión emparentado) aspecto y disolventes de  
recristalización.

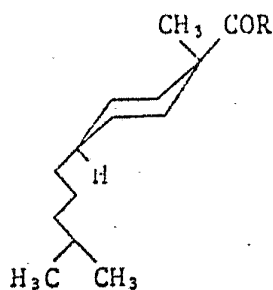
(sigue la Tabla I)



1					
TABLA I					
Los compuestos objeto del presente invento se representan por la fórmula general I:					
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p style="margin-left: 100px;">H<sub>3</sub>C CH<sub>3</sub></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>[cis]</p> </div> </div>					
10	Compuesto No	R	punto de fusión	aspecto	disolvente
	1	-NHCH <sub>2</sub> COOH	90-93	agujas incoloras	eter de petróleo
	2	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	72-74	prisma incoloro	eter de petróleo
15	3	-NHCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	86-89	agujas incoloras	acetonitrilo
	4	-CH <sub>3</sub> -NHCHCOOH (L form)	120-122	escamas incoloras	acetonitrilo
	5	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	62-65	agujas incoloras	"
20	6	CH <sub>2</sub> CH<CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> (L form) -NHCHCOOH	173-175	agujas incoloras	"
	7	CH<CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> (L form) -NHCHCOOH	62-64	prismas incoloros	"
25	8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -NHCHCOOH (DL form)	126-128	escamas incoloras	isopropil éter
	9	CH<CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> (L form) -NHCHCOOH	121-123	prismas incoloros	"
	10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -NHCHCOOH (DL form)	132-133	agujas incoloras	"
30					

Compuesto No	R	punto de fusión	aspecto	disolvente
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array} \quad (\text{DL form})$	109-112	agujas incoloras	eter de petróleo
12	$\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	108-109	agujas incoloras	"
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array} \quad (\text{L form})$	129-131	agujas incoloras	acetonitrilo
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array} \quad (\text{L form})$	133-135	agujas incoloras	"
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NCH}_2\text{COOH} \end{array}$	80-82	escamas incoloras	"
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array} \quad (\text{L form})$	133-136	prismas incoloros	"
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{SH} \\   \\ \text{-NH-CH-COOH} \end{array} \quad (\text{L form})$	-(m/e 329)	aceite incoloro	
18	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{-(-NH-CH-CH}_2\text{S)}_2 \end{array} \quad (\text{L form})$	80-82	agujas incoloras	acetonitrilo

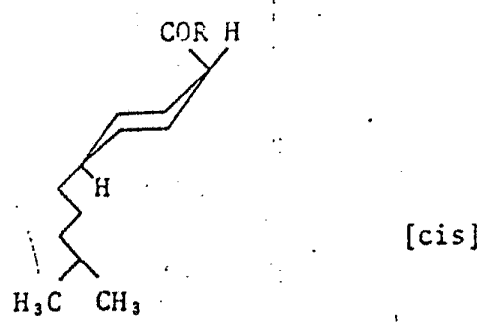
Los compuestos objeto del presente invento se representan por la fórmula general I:



[trans]

Compuesto No	R	punto de fusión	aspecto	disolvente
19	-NHCH <sub>2</sub> COOH	108-111.5	escamas incolores	eter de petroleo de
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array}$ (L form)	102-104	agujas incolores	eter de petroleo
21	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array}$ (DL form)	109-111	agujas incolores	eter de petroleo
22	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NCH}_2\text{COOH} \end{array}$	131-132	agujas incolores	isopropil eter
23	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array}$ (L form)	114-115	escamas incolores	isopropil eter
24	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	112-114	escamas incolores	"
25	$\begin{array}{c} \text{CH} < \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array}$ (L form)	84-86	prismas incolores	acetoni <u>tr</u> i lo
26	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array}$ (DL form)	100-102	agujas incolores	eter de petroleo
27	$\begin{array}{c} \text{CH} < \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array}$ (L form)	114-115	agujas incolores	acetoni <u>tr</u> i lo
28	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array}$ (DL form)	128-131	agujas incolores	eter de petroleo
29	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	103-105	prismas incolores	isopropil eter
30	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{array}$ (L form)	168-171	agujas incolores	etil acetato
31	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NCH}_2\text{COOH} \end{array}$	120-121	agujas incolores	isopropil eter
25				
30				

1 Los compuestos objeto del presente invento se representan por la fórmula general I:

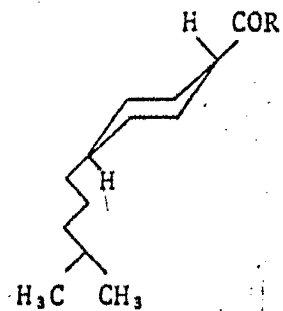


Compuesto No	R	punto de fusión	aspecto	disolvente
32	-NHCH <sub>2</sub> COOH	115-117	agujas blancas	eter de petróleo
33	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	105-110	agujas blancas	"
34	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{matrix}$ (L form)	132-135	agujas blancas	isopropil eter
35	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NCH}_2\text{COOH} \end{matrix}$	105-110	agujas blancas	eter de petróleo
36	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{matrix}$ (L form)	165-168	primas blancos	etanol isopropil eter
37	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	121-124	agujas blancas	etilacetato isopropil eter

25

30

1 Los compuestos objeto del presente invento se representan por la fórmula general I:



Compuesto Na	R	punto de fusión	aspecto	disolvente
38	-NHCH <sub>2</sub> COOH	159-161	escamas incoloras	acetona
39	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-NHCHCOOH} \end{matrix}$ (L form)	189-192	agujas incoloras	etilacetato
40	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	129-130	agujas incoloras	acetona
41	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	191-193	agujas incoloras	acetona agua

30

1 Los compuestos, que se obtienen por el procedimiento del presente invento fueron ensayados para conocer sus toxicidades agudas, actividades anti-alérgicas y actividades superficie-activas. Se encontró que alguno de algunos de los compuestos del presente invento han mostrado notables efectos en todos aquellos ensayos. Los métodos de ensayo se describen en lo que sigue y los resultados se resumen en las Tablas II y VI.

5 (1) Toxicidad aguda.  
 Cada compuesto de ensayo, suspendido en 0,5% de solución salina de goma tragacanto se administró oralmente a animales de ratas de la cepa Wistar. La dosis letal de 50% y el límite de confianza de 95% se calcularon por el método de Litchfield-Wilcoxon, por la muerte de animales en tres semanas siguientes a la administración.

10 Tabla II

Compuesto de ensayo	Animal	Valores LD <sub>50</sub> (mg/kg) P.O.
Compuesto nº 1	Rata macho	± 11.000
	Rata hembra	± 10.300

15 (2) anafilaxis cutánea pasiva homóloga en rata.  
 Cada compuesto de ensayo suspendido en 0,5% de goma de tragacanto (agua destilada) se administró oralmente a un grupo de 5 ratas macho de la cepa Wistar (peso del cuerpo 150/200 gr.) Después de 1 hora se inyectó intradermalmente al dorso de la rata 0,1 ml. de solución fisiológica de cloruro sódico al 5% antidinitrofinol de rata ascaris acoplado IgE. Después de 48 horas se inyectó intravenosamente 1 ml. de solución salina disuelta de DNE-ascaris (concentración de prote

20

25

30

1 ina 2 mg/m.) y 0,25% de azul de Evans. Los animales fueron sacrificados por decapitación 30 minutos después de la inyección. Después de ello la piel de los animales fue despreparada y la cantidad de pigmento exudado en la piel inflamada se determinó. El tanto por ciento de inhibiciones se calculó que era la proporción de las cantidades de pigmentos exudados para el control.

Tabla III

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg).	Inhibición (%).
Compuesto nº 1.	100	46
Glicirricina	100	22
Prednisolona	5	42

5

10

15 (3) dermatitis de contacto inducida por cloruro de picrilo. Primeramente se aplicó a la piel de los abdómenes depilados de ratones machos de la cepa ddY (peso del cuerpo 20-22 gr. 0,1 ml. de solución etanólica de cloruro de nitrilo (área 2,5 x 15 mm.) Después de una semana se aplicó tópicamente a las orejas del ratón 0,02 ml. de solución en aceite de oliva al 1% de cloruro de picrilo. Las orejas de los ratones elegidos se hincharon bastante. Después de 3 días se aplicó de nuevo a los abdómenes depilados de los ratones 0,1 ml. de solución en etanol al 7% de cloruro de picrilo. Después de 20

25 1 semana se aplicaron tópicamente a la orejas bilaterales 0,02 ml. de solución en aceite de oliva al 1% de cloruro de picrilo por oreja y al mismo tiempo se administraron oralmente los compuestos de ensayo. Inmediatamente antes y 24 horas después de la segunda prueba, se midió el grosor de las orejas y la hinchazón. El tanto por ciento de las inhibiciones se calculó por la proporción de cada hinchazón respecto

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

al control.

Tabla IV

<u>Compuesto de ensayo</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Inhibición (%)</u>
Compuesto nº 1	100	41
2	100	45
4	100	32
5	100	10
7	100	41
8	100	47
9	100	9
10	100	37
11	100	27
12	100	40
13	100	7
16	100	50
17	100	27
19	100	53
Prednisolona	5	32

(4) liberación de mediador sobre fragmento de pulmón de co-  
baya.

Un grupo de cobayas macho de la cepa Hartley (peso del cuer-  
po 250-300 gr) se administraron intraperitonealmente, suero  
anti-BPO-8GG IgE. Los animales fueron sacrificados por deca-  
pitación y aquellos pulmones sensibilizados fueron aislados  
para el uso. 500 ml, de los fragmentos de los pulmones sen-  
sibilizados fueron sumergidos en 4,5 ml. de solución de Tyrd  
de. Después de ello, la solución inmersa preincubada durante  
5 minutos a 37°C se añadió a 0,25ml. de compuesto de ensayo

1 disueltos o suspendidos en solución de Tyrode y 3 minutos después, BPO-BSA a la concentración final de  $10^{-6}$  g/ml. Si-  
guiendo a 10 minutos de incubación, la cantidad de histamina liberada se determinó por bio-ensayo.

Tabla V

5

Compuesto de ensayo	Concentración (g/ml)	Inhibición (%)
Compuesto nº 1	$10^{-4}$	73,0
Glicirricina	$10^{-4}$	8,0
Prednisolona	$10^{-4}$	4,0

10 (5) Ensayo de emulgación y determinación de tensión superficial.

15 La sal de ácido N-acil-L-glutámico (nombre comercial: Amisoft) es un buen agente superficie-activo, que se usa generalmente en los campos de perfumería o de la industria hoy en día por su actividad segura y de biodegradación.

20 Como la estructura de los compuestos del presente invento, es comparativamente similar al Amisoft, HS-11, una especie de Amisoft, que es una mezcla de 70% de sal monosódica de ácido N-estearoil-L-glutámico y 30% de sal monosódica de ácido N-palmitoil-L-glutámico se seleccionó para los ensayos. La superficie actividad y la tensión superficial de dicho HS-11 y los compuestos del presente invento se midieron y determinaron respectivamente y aquellos resultados comparativos se mostraron en la Tabla VI.

25 1) Ensayo de emulgación.

30 10 ml. de la solución al 0,25% de la sal de cada compuesto se añadió a 10 ml. de tolueno. Se emulgaron en el tubo de ensayo girándolo con la boca hacia abajo repetidamente du-

1 rante 30 minutos a 40°C y se dejaron reposar durante 15 minutos. Después del reposo el volumen separado de capa acuosa fue medido.

2) Determinación de la tensión superficial.

5 La solución al 0,25% de la sal de cada compuesto se determinó por el método de Ring a 25°C.

Tabla VI

Compuesto de ensayo	Volumen separado de capa acuosa (ml)	Tensión de superficie. $\gamma$ (dyn/cm)
10 Compuesto nº 1 (sal de potasio)	9,5	39,5
Compuesto nº 11 (sal de potasio)	7,3	44,5
Compuesto nº 14 (sal monosódica)	9,3	42,3
15 Compuesto nº 16 (sal de trietanolamina)	9,5	42,3
Compuesto nº 40 (sal de sodio)	9,5	38,8
Amisoft (HS-11)	9,5	44,7

20 En lo que sigue se ilustrarán ejemplos del presente invento.

Ejemplo 1:

25 A una solución de 30 gr. de ácido cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarboxílico y 150 cc de benceno se añadieron 30 gr. de pentacloruro de fósforo y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se hizo refluir durante 1 hora. Después de terminar la reacción, el disolvente de reacción fue separado por destilación desde la mezcla a presión reducida para producir 33,5 gr. de cloruro

30

1 de cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonilo. A una solu-  
ción de 11 gr. de glicina y 100 ml. de agua destilada se  
añadieron 11,7 gr. de hidróxido sódico y 21 cc de agua en  
5 el estado de refrigerarse y agitarse y después la mezcla y  
el antes mencionado cloruro ácido se hicieron gotear alter-  
nativamente . Durante el goteo, el pH del disolvente se man-  
tuvo dentro de 9-12, 5. Después del goteo, el disolvente se  
agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de  
10 terminar la reacción se ajustó el pH a 2 añadiendo ácido  
clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y después se  
extrajo con éter. El éter fue separado por destilación se-  
guido de lavado y deshidratación de la capa de éter y el  
residuo, así obtenido, fue recristalizado desde éter de pe-  
15 troleo, para producir 37 gr. de N-(cis-4-isohexil-1-metil-  
ciclohexanocarbonil)-glicina como agujas incoloras que se  
fundieron a 90-93°C.

Ejemplo 2

20 A una solución de 12,7 gr. de ácido trans-4-isohexil-1-me-  
tilciclohexanocarboxílico y 50 ml. de benceno se añadieron  
11,6 gr. de pentacloruro de fósforo y la mezcla se dejó re-  
posar durante 30 minutos a temperatura ambiente y después  
se hizo refluir durante 1 hora. Después de terminar la reac-  
25 ción el disolvente de reacción fue separado por destilación  
desde la mezcla a presión reducida, para producir 13,4 gr.  
de cloruro de trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonilo.  
A una solución de 4,3 gr. de glicina y 30 ml. de agua des-  
tilada se añadieron 4,5 gr. de hidróxido sódico y 10 ml. de  
30 agua en el estado de refrigerarse y agitarse y después la  
mezcla y el antes mencionado cloruro ácido se hicieron gotear

1  
5  
10  
alternativamente. Durante el goteo el pH del disolvente se mantuvo dentro de 9-12,5. Despues del goteo el disolvente se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Despues de terminar la reacción el pH se ajustó a 2 añadiendo ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y despues se extrajo con eter. La capa de eter fue lavada y deshidratada y despues el disolvente fue separado por destilación. El residuo, así obtenido, fue recrietalizado desde el disolvente mixto de eter y eter de petroleo para producir 14,5 gr. de N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-glicina como escamas incoloras, fundiendo a 108-111,5°C.

Ejemplo 3

15  
20  
25  
30  
A una solución de 6,3 gr. de acido  $\epsilon$ -aminocapróico y 40 ml. da agua destilada se añadieron 3,6 gr. de hidróxido sódico disuelto en 8 ml. de agua en el estado da refrigerarse y agitarse y entonces se hizo gotear alternativamente la mezcla y 10,5 gr. de cloruro de cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonilo. Durante el goteo, el pH del disolvente se mantuvo dentro del alcance de 9-12,5. Despues del goteo del disolvente se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas y despues se calentó a 50°C durante 15 minutos. Despues de terminar la reacción se ajustó el pH 2 añadiendo ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y despues se extrajo con etileter de acido acetico glacial. La capa de etilester de acido acetico glacial fue lavada y deshidratada y despues el disolvente fue separado por destilación. El residuo así diluido fue recrietalizado desde el disolvente mixto de eter y eter de petroleo para producir 10,5 gr. de ácido N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)- $\epsilon$ -aminocapróico como

1 pismas incoloros, fundiendose a 72-74°C.

Ejemplo 4

5 A una solución de 4,6 gr. de L-metionina, 5 gr. de carbonato  
sódico y 40 ml. de agua se añadieron 2,5 gr. de hidróxido só-  
dico disuelto en 8 ml. de agua en estado de refrigeración y  
de agitación y despues se hizo gotear alternativamente la -  
mezcla y 7,6 gr. de cloruro de trans-4-isohexil-1-metilciclo  
hexanocarbonilo. Durante al goteo al pH del disolvente se  
mantuvo dentro del alcance de 9-12,5. Despues del goteo el  
10 disolvente se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas  
y despues se calentó a 50°C durante 15 minutos. Despues de  
terminar la reacción se ajustó el pH, añadiendo acido clorhí-  
drico diluido a la mezcla de reacción y despues se extrajo  
con eter. La capa de eter se lavó y deshidróto y despues el  
15 disolvente fue separado por destilación. El residuo asi obte-  
nido fue recristalizado desde eter de petroleo para producir  
8,8 gr. de N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-  
L-metionina, como agujas incoloras fundiendose a 102-104°C.

Ejemplo 5

20 A una solución de 4,1 gr. de DL-norleucina, 5 gr. de carbona  
to sódico y 40 ml. de agua se añadieron 2,5 gr. de hidróxido  
sódico disuelto en 8 ml. de agua en el estado de refrigerar-  
se y agitarse y despues se hizo gotear alternativamente la  
mezcla y 7,6 gr. de cloruro de trans-4-isohexil-1-metilciclo-  
25 hexanocarbonilo. Durante el goteo al pH del disolvente se man-  
tuvo dentro de 9.12,5. Despues del goteo el disolvente se man-  
tuvo a temperatura ambiente durante 3 horas y despues se ca-  
lentó a 50°C durante 15 minutos. Despues de terminar la reac-  
30 ción se ajusto el pH a 2 añadiendo acido clorhídrico diluido

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

a la mezcla de reacción y despues se extrajo con eter. La capa de eter fue lavada y deshidratada y despues el disolvente fue separado por destilación. El residuo así obtenido fue recristalizado desde eter de patroleo para producir 9,4 gr. de N-(trans-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-DL-norcina como agujas incoloras, fundiendose a 109-111°C.

Ejemplo 6

A una solución de 3,4 gr. de sarcocina, 5 gr. de carbonato sódico y 40 ml. de agua se añadieron 3,4 gr. de hidróxido sódico, disuelto en 8,00 ml. de agua en el estado de refrigerarse y agitate y despues se hicieron gotear alternativa mente la mezcla y 8,7 gr. de cloruro de trans-4-isohexil-ciclohexanocarbonilo. Durante el goteo el pH del disolvente se mantuvo dentro de 9-12,5. Despues del goteo, al disolvente se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas y despues se calentó a 50°C durante 15 minutos. Despues de acabar la reacción el pH se ajustó a 2 añadiendo ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y despues se extrajo con eter. La capa de eter fue lavada y deshidratada y despues el disolvente fue separado por destilación. El residuo así obtenido fue recristalizado desde el disolvente mixto de eter e isopropil, de eter para producir 9,5 gr. de N-(trans-4-isohexilciclohexanocarbonil)-sarcocina, como agujas incoloras fundiendo a 131-132 °C.

Ejemplo 7

A una solución de 20 gr. de etilester de glicina, 15 gr. de trietilamina y 100 ml. de tetrahidrofurano se añadió, a gotas lentamente 23,4 gr. de cloruro de cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonilo a temperatura fría como hielo. Despues

1 del goteo el disolvente se agitó durante 3 horas a tempera-  
tura ambiente. Después de terminar la reacción se recogió  
la sal de ácido trietilamina clorhídrico por filtración. El  
disolvente de reacción fue separado por destilación desde el  
5 filtrado a presión reducida para dar un residuo, al que se  
añadió algo de agua de hielo. Se precipitaron los cristales  
crudos, que se recogieron por filtración y se secaron. La  
recristalización de estos cristales desde acetonitrilo pro-  
dujo 30 gr. de estilester de N-(cis-4-isohexil-1-metilciclo-  
hexanocarbonil)-glicina como agujas incoloras fundiendo a  
10 86-89°C.

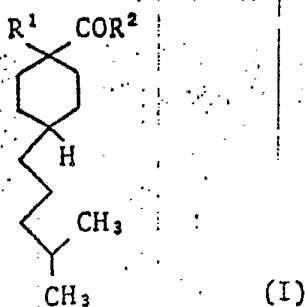
Ejemplo 8

A una solución de 4,6 gr. de glicina y 70 ml. de agua se a-  
ñadieron 10 gr. de cloruro de cis-4-isohexil-1-metilciclohexa  
15 nocarbonilo en el estado de agitarse y después se añadió a  
gotas 13 gr. de trietilamina a temperatura ambiente. Después  
del goteo la mezcla fue agitada durante 1 hora y se dejó  
reaccionar durante 30 minutos a 50°C. Después de terminar  
la reacción se ajustó el pH a 2, añadiendo ácido clorhídrico  
20 diluido a la mezcla de reacción y después se extrajo con e-  
ter. La capa con éter fue lavada y deshidratada y después  
el éter fue separado por destilación. El residuo así obteni-  
do, fue recristalizado desde éter de petróleo para producir  
11 gr. de N-(cis-4-isohexil-1-metilciclohexanocarbonil)-gli-  
25 cina, como agujas incoloras, fundiendo a 90-93°C.

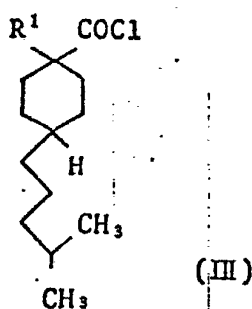
La presente patente de invención recaerá sobre las siguien-  
tes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido ciclohexanocarboxílico de la fórmula (I):



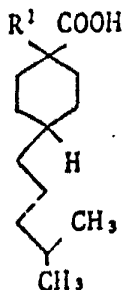
(en que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno o metilo; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en alcoxi inferior con 1-6 átomos de carbono o resto de amino ácido y en el caso de que R<sup>1</sup> sea hidrógeno, sin embargo, R<sup>2</sup> significa resto de amino ácido) caracterizado porque comprende el hacer reaccionar la siguiente fórmula general (III):



(enque R<sup>1</sup> tiene el mismo significado que se ha mencionado arriba) con un alcohol inferior o amino ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar el compuesto que se obtiene tratando los compuestos de la fórmula general (II):

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



(en que R<sup>1</sup> tiene el mismo significado que se ha mencionado anteriormente) por un agente halogenador, con un alcohol inferior o un amino ácido.

3.- "Procedimiento para la obtención de derivados de ácido ciclohexanocarboxílico"

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva. Consta de 28 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Abril de 1.978

CARLOS ROEB  
P. P.

Rol: Alfonso Sánchez