

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



(19) ES	(11) NUMERO	(10) AI
(21)	482983	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	28 JUL. 1979	

PATENTE DE INVENCION

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

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
CADUCADO		
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	07C 149/247 A61K 31/095	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de nuevos productos derivados de la S-prenilcisteina".		
(71) SOLICITANTE (ES)		
INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
SANTA PERPETUA DE MOGUDA (Barcelona) Polígono Industrial de Santiga. c/. Argenters, 6		
(72) INVENTOR (ES)		
D. Miguel RIBALTA BARO D. Jorge ADSARA DALMAU D. Silvano CASADIO		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. Pedro SUGRAÑES MOLINE, Agte. Of. Prop. Ind. BARCELONA- Provenza, 304		

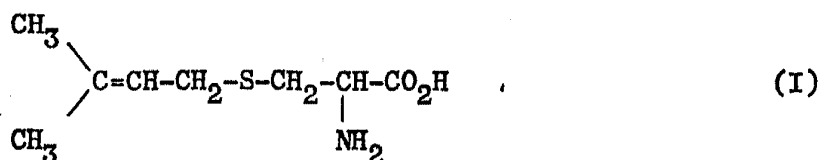
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere al procedimiento de obtención de nuevos derivados de la S-prenilcisteina también denominada S-(3-metil-2-butenil) cisteina, producto de actividad mucoreguladora cuya obtención está descrita y reivindicada en la patente de invención española nº. 469.060 a favor también de Investigación Técnica y Aplicada, S.A.

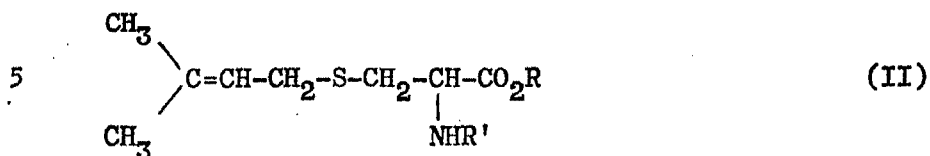
La S-prenilcisteina presenta un perfil farmacológico y toxicológico (ver Patente Española nº 469.060 y Bruseghini, Giráldez y col. I Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas - Barcelona 2-6 Abril 1979) que mejora notablemente el de otros productos derivados de cisteina tales como la N-acetilcisteina y la S-carboximetilcisteina, que son ambos mucolíticos de reconocida eficacia (ver Merck Index, 9ª edición, Merck & Co. 1976, pág. 11 y 229 respectivamente).

El interés suscitado por este producto justifica un estudio más profundo desde el punto de vista estructural con el fin de obtener nuevos productos que mejoren algunas características del mismo, tales como aumentar la hidrosolubilidad o prolongar la duración del efecto del fármaco mediante una liberación progresiva del principio activo en el organismo.

La introducción de diferentes sustituyentes en la molécula de la S-prenilcisteina (I)



ha conducido a la preparación de los compuestos cuyo procedimiento de síntesis se reivindica en la presente patente de invención. Estos compuestos son de fórmula general (II)



donde R puede ser hidrógeno, un alquilo inferior como metilo o etilo, un arilalquilo como benzilo o un alquilo sustituido por grupos hidroxilo tal como glicerilo.

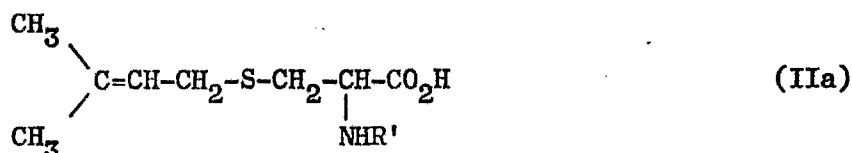
Y donde R' puede ser hidrógeno, un resto alcoilo como acetilo o benzoilo, o un resto alcoxicarbonilo tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

En el caso en que tanto R como R' sean hidrógeno evidentemente la molécula resultante es la ya citada S-prenilcisteina, objeto de la patente española anterior número 469.060.

El nuevo procedimiento para la obtención de los productos (II) según la presente invención comprende dos etapas: una etapa de acilación, y una etapa de esterificación.

Según un método operativo, la primera etapa es la de acilación. Consiste en hacer reaccionar la S-prenilcisteina (I) con un agente acilante adecuado del tipo R'X tal como

un cloruro de ácido o un anhídrido en los casos de restos benzoilo o acetilo o como un cloroformiato en los casos de introducción de un resto alcóxicarbonilo. Mediante esta etapa de acilación se obtiene un producto intermedio de tipo (IIa)



que también son nuevos, pues son aquellos productos de tipo (II) en que R es hidrógeno.

Cuando el agente acilante es un cloroformiato o un cloruro de ácido, la reacción se efectúa añadiendo lentamente dicho agente acilante a una suspensión de S-prenilcisteina y carbonato sódico o potásico en un disolvente adecuado a 0-5°C manteniendo posteriormente la mezcla de reacción agitándose a temperatura ambiente de 12 a 24 horas hasta completarse la reacción.

Se filtran las sales inorgánicas insolubles, se lava la fase orgánica con ClH 2N para eliminar restos de producto de partida, también con agua y tras secar con un desecante adecuado se elimina al vacío el disolvente. Se obtiene un residuo oleoso que se puede purificar por cristalización o destilación al vacío.

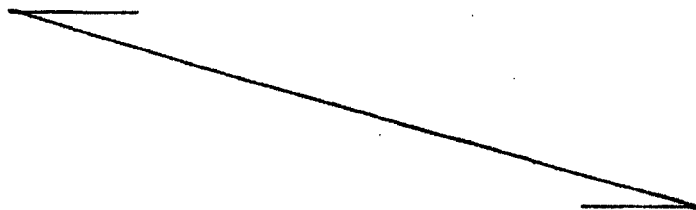
El disolvente adecuado para la reacción puede ser un hidrocarburo clorado, benceno, tolueno o piridina. Cuando el reactivo acilante es el cloruro de benzoilo se puede utilizar un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol

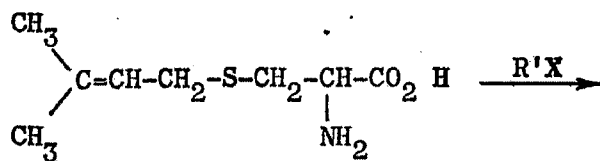
como disolvente.

Cuando el agente acilante es anhídrido acético la reacción se realiza con ácido acético como disolvente a la temperatura de ebullición de la mezcla. Se elimina al vacío el disolvente y exceso de reactivo empleados y se
5 cristaliza el aceite resultante.

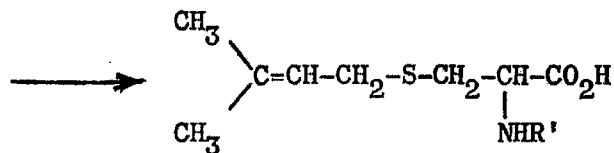
Continuando con el procedimiento se pasa a la segunda etapa, en la que se procede a la esterificación del producto (IIa), lo cual se realiza añadiendo cloruro de
10 tionilo a una suspensión del producto (IIa) en el alcohol correspondiente, es decir ROH, a temperatura ambiente. Las condiciones de esterificación deben ser suaves para evitar tanto la isomerización como la cloración del doble enlace del resto prenilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente
15 hasta completarse la reacción, (de 12 a 48 horas según los casos). Se elimina el disolvente al vacío, se trata el residuo con agua, se alcaliniza y se extrae con un disolvente orgánico cuya eliminación en vacío rinde un residuo oleoso que se purifica por destilación al vacío; se
20 trata del producto (II).

La secuencia total de este primer método operativo según el procedimiento que nos ocupa puede esquematizarse como sigue:





(I)

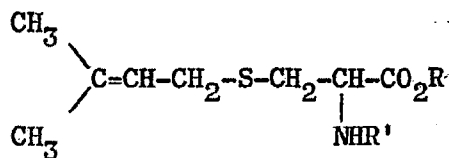


(IIa)

5

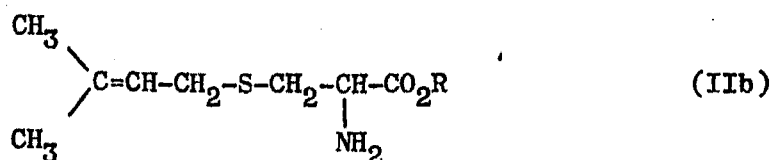
SOCl_2

ROH



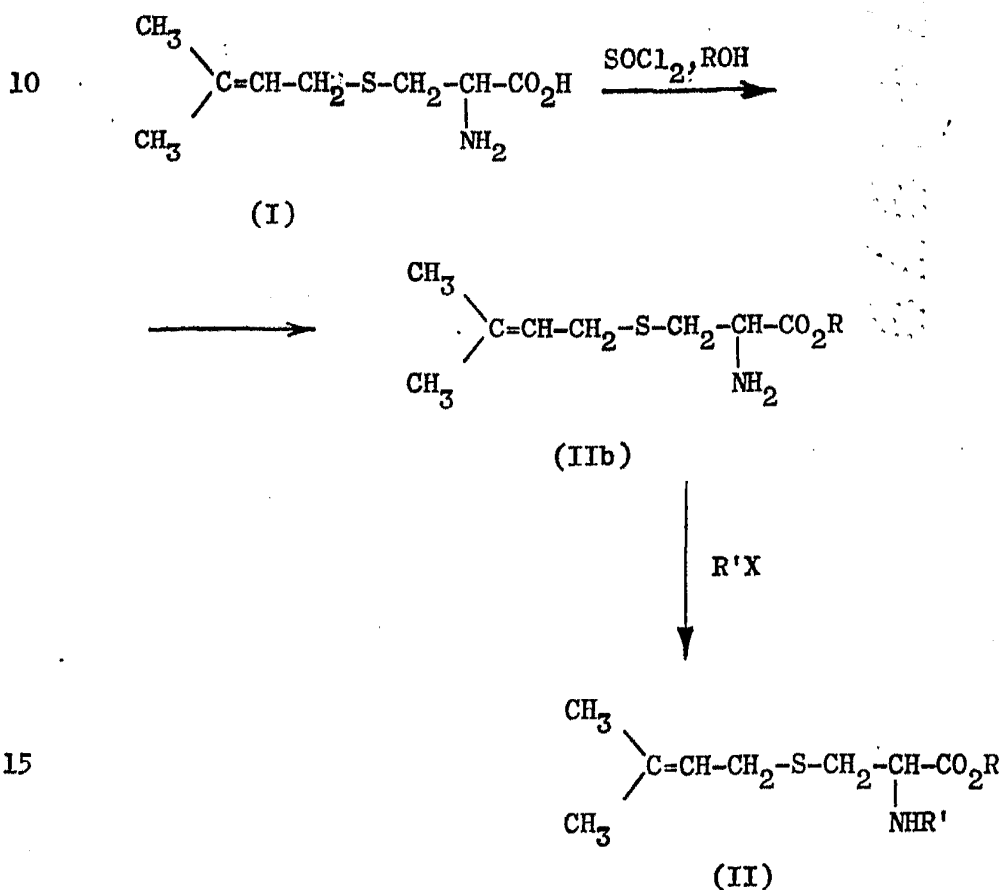
(II)

Según otro método operativo, se procede en primer lugar a efectuar la etapa de esterificación, del mismo modo antes descrito, partiendo de la S-prenilcisteína. Con ello, se obtiene un producto intermedio de fórmula general (IIb)



el cual es nuevo puesto que, como se ha expuesto anteriormente, se trata de un producto de fórmula general (II) en que R' es hidrógeno. Seguidamente, se realiza la etapa de acilación de modo que el producto final es de fórmula general (II).

La secuencia total de este segundo método operativo según el procedimiento que nos ocupa, puede esquematizarse del modo siguiente:



Como se comprende, los dos métodos operativos descritos son fundamentalmente equivalentes, y en ambos casos el producto de partida es la S-prenilcisteina. La diferencia reside en el hecho de que en el método referido en primer término tiene lugar inicialmente la acilación (obteniéndose un producto intermedio de tipo (IIa)) y seguidamente la esterificación. Y en el método referido en segundo término la etapa inicial es la de esterificación (obteniéndose un producto intermedio de tipo (IIb)) a la que sigue la etapa de acilación.

Naturalmente, en los casos en que R' ó R es hidrógeno, para la obtención del producto (II) se efectuará una sola de las etapas referidas.

A continuación se ofrecen varios ejemplos a título informativo no limitativo.

EJEMPLO 1

Obtención de la N-acetil-S-prenilcisteina.

Una mezcla de S-prenilcisteina (10,0 g.; 0,053 m), anhídrido acético (10 cc., 0,106 m) y ácido acético glacial (100 cc.) se refluje durante 45 minutos. El exceso de anhídrido acético y el disolvente se eliminan por evaporación a vacío obteniéndose un aceite que cristaliza lentamente. Por cristalización en mezcla de acetona: hexano (1:1) se obtienen 80 g. (66 %) de un sólido blanco cristalino, p.f. 124 - 6° C. Una segunda cristalización en el mismo disolvente proporciona un producto de p.f. 126 - 126,5°C.

CCF (MeOH : H₂O - 7 : 3)

Mancha única (revelada con iodo)

IR (KBr)

Bandas intensas a 3320 (NH), 1710 (c = o grupo ácido) y
5 1620 y 1550 (c = o grupo amida) cm⁻¹.

RMN (CDCl₃ + d₆DMSO)

δ = 7,41 (m, 1, NH); 5,12 (t, 1, C = CH); 4,57 (m, 1, CH);
3,13 (d, 2, - CH₂-S-CH₂-CH=); 2,85 (m, 2, -S-CH₂-CH-); 1,98
(s, 3, CH₃CO); 1,68 (d, 6, (CH₃)₂C=).

10 EJEMPLO 2

Obtención de la N-benzoil-S-prenilcisteina.

A una suspensión continuamente agitada y a 0°C de S-prenil
cisteina (7,56 g ; 0,004m) y carbonato sódico (8,0 g) en
metanol (150 ml), se añade gota a gota cloruro de benzoilo
15 (5,0 ml ; 0,043 m). La mezcla se agita a temperatura ambien-
te durante 24 h. Por eliminación del disolvente a vacío se
obtiene un residuo que se suspende en una mezcla de metanol
y éter para extraer el producto y separarlo de las sales
inorgánicas por filtración. Por evaporación de la solución
20 orgánica se obtiene un residuo que se tritura con éter, y
el sólido blanco así formado se separa por filtración y se
seca a vacío dando 6,3 g. Este crudo se suspende en agua,
y se añade HCl 2N hasta pH ácido. A continuación, se extrae
con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua,
25 se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío dando un

residuo oleoso soluble en éter que cristaliza en el frigorífico.

CCF (CHCl₃ : Metanol : NH₄OH , 20 : 6:1)

Mancha mayoritaria

5 IR (CHCl₃)

Bandas intensas a 3410 (N - H), 1730 (C=O), 1660 (NC = O), 1605, 1580 (Ph), 1520, 1490, 720 y 700 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃)

δ = 8,45 (m, 2, NH y COOH); 7,55 (m, 5, aromática); 5,00 (m, 2

10 C = CH y CH - COO); 3,10 (m, 4, -CH₂-S-CH₂-); 1,63 (2S, 6, (CH₃)₂ C = C).

Determinación de S. (Schöninger):

Teórico : = 10,93%

Hallado : 10,11%

15 EJEMPLO 3

Obtención de la N-metoxicarbonil-S-prenilcisteina.

A una suspensión continuamente agitada y a 0°C de S-prenilcisteina (3,9 g; 0.02 m) y carbonato sódico (5 g) en metanol (50 ml), se añade gota a gota clorofórmato de metilo (2,2 g; 0,023 m). La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche. Las sales inorgánicas se separan por filtración y el disolvente se evapora a vacío. El residuo obtenido se disuelve en agua y se extrae con éter descartándose los extractos etéreos. La fase acuosa se acidifica con HCl 2N hasta pH = 3 y se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos se secan sobre Na₂SO₄ anhidrido y se exhaustan dando un aceite

20

25

incoloro (3,09 g, 62,5%), que se purifica por destilación a vacío (250^o / 0,004 mmHg).

CCF (CHCl₃ : Metanol : NH₄OH, 20 : 6 : 1)

Mancha única

5 IR (film)

Bandas intensas a 3300 (NH), 1710 (N-COO), 1520, 1450, 1380, 1060, 850 y 780 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃)

δ = 7,65 (s, 1, COOH); 5,70 (m, 1, NH); 5,15 (t, 1, C=CH);
10 4,50 (m, 1, CH-COO); 3,62 (s, 3, OCH₃); 3,14 (d, 2, -CH₂-S-
-CH₂-CH=); 2,90 (d, 2, S-CH₂-CH=); 1,67 (2s, 6, (CH₃)₂ C=C).

EJEMPLO 4

Obtención de la N-etoxicarbonil-S-prenilcisteina.

A una suspensión continuamente agitada y a 0^oC de S-prenil
15 cisteina (1,89 g; 0,01 m) y carbonato sódico (3,0 g) en metanol (80 ml) se añade gota a gota cloroformiato de etilo (1,5 ml, 0,015 m). La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche. Las sales inorgánicas se separan por filtra-
ción y el disolvente se evapora a vacío, quedando un resí-
20 duo oleoso que se disuelve en agua, y se extrae con cloruro de metileno descartándose los extractos orgánicos. La fase acuosa se acidifica con HCl 2N hasta pH = 2 y se extrae nuevamente con cloruro de metileno. La fase orgánica se se-
ca sobre Na₂SO₄ anhidro y se exhausta a vacío quedando un re-
25 síduo oleoso (0,95 g; 36%).

CCF (CHCl₃ : Metanol : NH₄OH, 20 : 6 : 1)

Mancha única.

IR (CHCl_3)

Bandas intensas a 3420, 3320, (NH), 1720 (C=O), 1515, 1460, 1430, 1220, 1070 y 850 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3)

- 5 $\delta = 9,47$ (s, 1, COOH); $5,80$ (m, 1, NH); $5,18$ (t, 1, $\text{C}=\text{CH}$); $4,50$ (m, 1, $\text{CH} - \text{COO}$); $4,15$ (q, 2, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); $3,15$ (d, 2, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$); $2,90$, (d, 2, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{H}$); $1,68$ (2s, 6, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$); $1,24$ (t, 3, $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

EJEMPLO 5

10 Obtención del ester metílico de S-prenilcisteina.

A una suspensión continuamente agitada de S-prenilcisteina (5,67 g; 0,03 m) en metanol anhidro (50 ml) se añade gota a gota cloruro de tionilo (3ml), observándose la disolución gradual del producto de partida. La mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se trata con agua y se extrae varias veces con éter, desechándose los extractos etéreos. La fase acuosa se alcalinizó con NaOH y se extrae con éter. La fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a sequedad, resultando un residuo oleoso (4,63 g) que se destila a $100^\circ/0,004 \text{ mmHg}$. La fracción principal de la destilación se vuelve a destilar en las mismas condiciones obteniéndose 2,30 g (38%) de un líquido incoloro.

25 CG (SE - 30 3% silanizada; temperatura: 145°C .)

Pico único a 2,43 (99,8%)

Valoración de grupos básicos - 96,9%

CCF (AcOEt) - mancha única

IR (film)

Bandas intensas a 3370, 3300 (NH), 1740 (C=O), 1440, 1200,
5 1175, 1010 y 850 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3)

δ = 5,20 (t, 1, C=CH); 3,70 (s, 3, -OCH₃); 3,60 (m, 1, CH -
- COO); 3,15 (d, 2, -CH₂-S-CH₂-CH=); 2,75 (m, 2, S-CH₂-CH <);
1,75 (s, 2, -NH₂); 1,70 (2s, 6, (CH₃)₂ C=C).

10 EJEMPLO 6

Obtención del ester etílico de S-prenilcisteína.

A una suspensión continuamente agitada de S-prenilcisteína
(5,67 g, 0,03 m) en etanol absoluto (50 ml) se añade gota
a gota cloruro de tionilo (3 ml). Se mantiene la agitación
15 a temperatura ambiente durante 2 días. Se evapora el disolven-
te a vacío y el residuo obtenido se trata con agua y se
extrae con éter, desechándose los extractos etéreos. La fa-
se acuosa se alcaliniza con NaOH y se extrae con éter. La
fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a se-
20 quedad, resultando un residuo oleoso coloreado (4,1 g), que
se destila a 150 \pm 0,004 mmHg obteniéndose 3,09 g (47%) de
producto en forma de aceite.

CG (SE - 30 3% silanizada, T = 150 \pm)

Pico único a 2,64 (100 %)

25 Valoración de grupos básicos - 95,7%

CCF (AcOEt) - Mancha única

IR (film)

Bandas intensas a 3380, 3300 (NH), 1735 (C=O), 1450, 1380, 1185, 1110, 1030 y 850 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3)

δ = 5,20 (t, 1, C=CH); 4,18 (q, 2, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,60 (m, 1, CH-COO); 3,18 (d, 2, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH=}$); 2,78 (m, 2, S- $\text{CH}_2\text{-CH}$); 1,80 (s, 2, NH_2); 1,70 (s, 6, $(\text{CH}_3)_2\text{C=C}$); 1,28 (t, 3, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

EJEMPLO 7

Obtención del ester metílico de la N-acetil-S-prenilcisteina.

10 A una disolución continuamente agitada de la N-acetil-S-prenilcisteina (2,2 g, 0,01m) en metanol anhidro (25 ml) se añade gota a gota cloruro de tionilo (1,5 ml). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se trata con agua

15 y se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporan a sequedad, resultando un residuo oleoso (1,95 g) que se destila a $150^\circ/\text{-}0,004$ mmHg obteniéndose 1,6 g (68 %) de producto puro que cristaliza en la nevera. p.f. $55,5 - 56,5^\circ\text{C}$.

20 CG (SE - 30 3% silanizada; T. = 160°)

Pico único a 4,15 (100%)

Saponificación de grupos ester - 99,4%

CCF (AcOEt) - Mancha única.

IR (KBr)

25 Bandas intensas a 3300 (NH); 1740 (COO); 1650 (NCO); 1520, 1210, y 1180 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3)

δ = 6,43 (m, 1, NHCO); 5,14 (t, 1, C=CH); 4,73 (dt, 1, $-\text{CH}-\text{COO}$); 3,70 (s, 3, COOCH_3); 3,10 (d, 2, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH=}$); 2,88 (d, 2, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}$); 2,01 (s, 3, NHCOCH_3); 1,69 (2s, 6, $(\text{CH}_3)_2 \text{C=C}$).

5 EJEMPLO 8

Obtención del ester etílico de la N-acetil-S-prenilcisteina.

A una disolución continuamente agitada de la N-acetil-S-prenilcisteina (2,6 g, 0,011 m) en etanol absoluto (25 ml) se añade gota a gota cloruro de tionilo (0,4 ml). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se trata con agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporan a sequedad resultando un residuo oleoso coloreado (2,69 g) que se destila a $150^\circ/0,003$ mmHg obteniéndose 2,27 g (78%) de producto puro en forma de aceite que cristaliza a temperatura ambiente. p.f. $41,5 - 43^\circ\text{C}$.

CG (SE - 30 3% silanizada; T, = $140 - 200^\circ$)

Pico único a 5,81 (99,2%)

CCF (AcOEt) - Mancha única

20 Determinación de S (Schöninger)

Teórico : 12,36 %

Hallado : 11,99 %

IR (film)

Bandas intensas a 3280 (NH), 1740 (COO), 1650 (NC=O), 1530, 1370, 1210, 1030 y 850 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3)

δ = 6,68 (m, 1, NHCO); 5,15 (t, 1, C=CH-); 4,72 (dt, 1,

-CH-COO); 4,17 (q, 2, -CH₂-CH₃); 3,13 (d, 2, -CH₂-S-CH₂-CH=);
2,88 (d, 2, -S-CH₂-CH<); 2,01 (s, 3, NHCOCH₃); 1,69 (2s, 6
(CH₃)₂ C=C) 1,28-(t, 3, -CH₂-CH₃).

EJEMPLO 9

5 Obtención del ester bencílico de la N-acetil-S-prenilcisteina.

A una suspensión continuamente agitada de la N-acetil-S-pre
nilcisteina (2,5 g; 0,011 m) en alcohol bencílico (20 ml)
se añade gota a gota cloruro de tionilo (0,3 ml), consiguién-
dase la solubilización total del producto. Se mantiene la
10 agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Sobre la
mezcla de reacción se añade éter (100 ml) y se extrae con
agua y con solución de NaHCO₃. La fase etérea se seca sobre
Na₂SO₄ y se evapora a vacío, resultando un residuo líquido
15 bencílico. El residuo, libre de alcohol bencílico, (3,0 g),
se destila a 200°/0,004 mmHg obteniéndose 2,45 g (79%) de un
aceite que a temperatura ambiente solidifica. Por reerista-
lización en hexano se obtiene un producto de p.f. 37 - 41°C.

CG (SE - 30 3% silanizada; T = 200°)

20 Pico a 5,18 (97,5%)

CCF (AcOEt) - Mancha única

Determinación de S (Schöninger)

Teórico : 9,98 %

Hallado : 9,52 %

25 IR (CHCl₃)

Bandas intensas a 3280 (N-H), 1740 (C=O), 1660 (NC=O), 1540,
1375, 1170, 850 y 700 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃)

δ = 7,20 (m, 5, aromáticos); 6,60 (m, 1, NHCO); 5,10 (s, 2, -CH₂-Ph). 5,00 - 4,60 (m, 2, C=CH y CH-COO); 2,08 (d, 2, -CH₂-S-CH₂-CH=); 2,88 (d, 2, S-CH₂-CH<); 1,98 (s, 3, NHCO-CH₃); 1,63 (2s, 6, (CH₃)₂ C=C).

EJEMPLO 10Obtención del ester glicérico de la N-acetil-S-prenilcisteina.

A una suspensión continuamente agitada de la N-acetil-S-prenilcisteina en glicerina (20 ml) se añade gota a gota cloruro de tionilo (0,5 ml). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 3 días obteniéndose finalmente una solución coloreada transparente. La mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml) y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con solución acuosa de Na₂CO₃ y con agua, y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Por evaporación del disolvente a vacío se obtiene un producto oleoso (0,400 g, 13%).

CCF (AcOEt) - Mancha mayoritaria,

IR (film)

20 Bandas intensas a 3300 (N-H, O-H), 1745 (C=O), 1660 y 1545 (NC=O), 1450, 1380, 1215, 1050 y 850 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃)

δ = 6,80 (m 1, NH), 5,15 (t, 1, C=CH); 4,70 (m, 1, CH-COO); 4,20 (m, 2, COOCH₂-); 3,70 (s, 2, -CHOH - CH₂OH); 4,00 - 3,50 (m, 3, -CHOH-CH₂OH); 3,15 (d, 2, -CH₂-S-CH₂-CH=); 2,88 (d, 2, S-CH₂-CH<); 2,02 (s, 3, COCH₃); 1,70 (2s, 6, (CH₃)₂ C=C).

EJEMPLO 11

Obtención del ester metílico de la N-benzoil-S-prenilcisteina.

A una solución continuamente agitada de la N-benzoil-S-prenilcisteina (2,26 g, 0,008 m) en metanol anhidro (25 ml), se añade gota a gota cloruro de tionilo (0,5 ml). La agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se trata con agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se decolora con carbón activo y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Por evaporación del disolvente se obtiene un residuo gomoso (1,98 g) que se extrae con hexano caliente. Los extractos se dejan en reposo en el frigorífico cristalizando un producto blanco cristalino 10,75 g, 32 %) p.f. 81 - 85°C.

CCF (C_6H_6 AcOEt, 4 l) - Mancha única.

Determinación de S (Schöninger)

15 Teórico : 10,43%
Hallado : 10,04%

IR (KBr)

Bandas intensas a 3320 (N-H), 1750 (C=O), 1635 (NC=O), 1520, 1215, 1155, 855, 730 y 690 (Ph) cm^{-1} .

20 RMN (CDCl_3)

δ = 7,60 (m, 5, aromáticos); 7,0 (m, 1, NHCO); 5,15 (t, 1, C=CH); 5,00 (m, 1, CH-COO); 3,75 (s, 3, OCH_3); 3,17 (d, 2, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}=\text{}$); 3,04 (d, 2, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH} <$); 1,68 (2s, 6, $(\text{CH}_3)_2$ C=C).

25 EJEMPLO 12

Obtención del ester metílico de la N-metoxicarbonil-S-pre

nilcisteina.

A una solución continuamente agitada de la N-metoxicarbonil
-S-prenilcisteina (2,4 g, 0,01 m) en metanol anhidro (25 ml)
se añade gota a gota cloruro de prenilo (0,5 ml). La agita-
5 ción se mantiene a temperatura ambiente durante 2 días. Se
evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se tra-
ta con agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se
secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan a vacío resultando
un residuo oleoso (2,44 g) que se destila a 150^o/0,004 mmHg
10 obteniéndose 2,0 g (79%) de un aceite incoloro.

CG (SE - 30 3% silanizada; T = 150^o)

Pico único a 4,31 (97,7%)

CCF (CH₂Cl₂) - Mancha única

Determinación de S (Schöninger)

15 Teórico : 12,27%
Hallado : 12,03%

IR (film)

Bandas intensas a 3340 (N-H), 1730 (C=O), 1520, 1440, 1350,
1215, 1060, 1020, 845 y 780 cm⁻¹.

20 RMN (CDCl₃)

Δ = 5,55 (m, 1, NH), 5,65 (t, 1, C=CH-), 4,50 (m, 1, CH-COO).
3,70 (s, 3, -COOCH₃), 3,65 (s, 3, NHCOOCH₃), 3,12 (d, 2, -CH₂
-S-CH₂-CH=), 2,88 (d, 2, S-CH₂-CH<); 1,79 (2s, 6, (CH₃)₂ C=C).

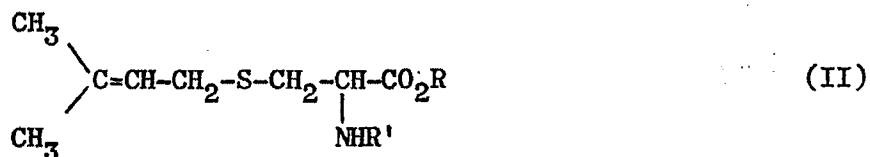
Se hace nota que las destilaciones a vacío se realizaron en
25 un horno de bolas BÜCHI G K R - S0, por lo que los puntos de
ebullición de los productos pueden variar entre 10 y 40^oC
por debajo de las temperaturas que se incluyen en la presente
patente.

En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención, podrán variar todos cuantos detalles constructivos y configurativos no efecten, cambiándola o modificándola, a su propia esencialidad.

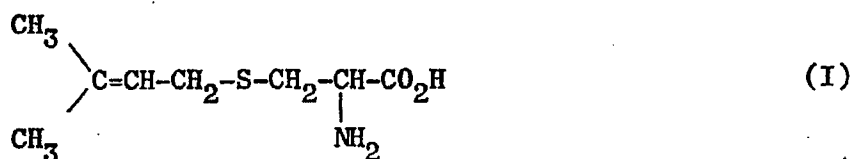
REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1º- Procedimiento para la preparación de nuevos
5 productos derivados de la S-prenilcisteina con potencial actividad mucolítica y/o mucoreguladora, cuya fórmula general es del tipo (II)



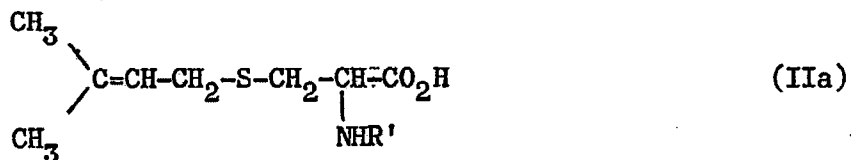
donde R puede ser hidrógeno, un alquilo inferior como metilo
10 o etilo, un arilalquilo como bencilo o un alquilo sustituido por grupos hidroxilo tal como glicerilo, y donde R' puede ser hidrógeno, un resto alcoilo como acetilo o benzilo, o un resto alcoxycarbonilo tal como metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, que se caracteriza por el hecho de que, según el
15 mismo, se parte de la S-prenilcisteina (I)



procediéndose a dos etapas sucesivas de acilación y esterificación, o viceversa, para obtener al final un producto de fórmula general de tipo (II) empleándose un agente acilante adecuado del tipo R'X tal como cloruro de ácido o un anhídrido en los casos de restos benzoilo o acetilo o como un cloroformiato en los casos de introducción de un resto alcoxicarbonilo, y utilizándose para la esterificación el correspondiente alcohol.

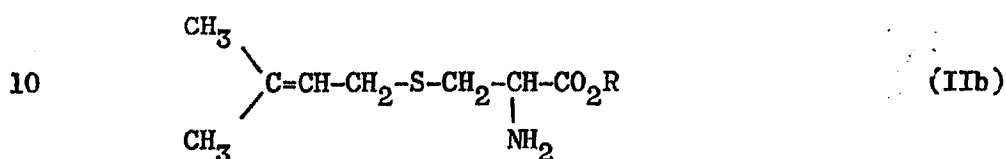
2º-Procedimiento para la preparación de nuevos productos derivados de la S-prenilcisteina, según la reivindicación 1), que se caracteriza por el hecho de que, según el mismo, al término de la etapa de acilación o esterificación que selectivamente se efectúa en primer lugar, se forma un producto intermedio asimismo de fórmula general del tipo (II)

3º-Procedimiento para la preparación de nuevos productos derivados de la S-prenilcisteina, según las reivindicaciones 1) y 2), que se caracteriza por el hecho de que, según el mismo, cuando se selecciona como primera etapa la acilación se forma específicamente, al término de la misma como producto intermedio del procedimiento, un nuevo producto de fórmula general de tipo (IIa)



que es equivalente a la fórmula general de tipo (II) siendo R=H.

42- Procedimiento para la preparación de nuevos productos derivados de la S-prenilcisteina, según las reivindicaciones 1) y 2), que se caracteriza por el hecho de que, según el mismo, cuando se selecciona como primera etapa la esterificación se forma específicamente al término de la misma, como producto intermedio del procedimiento, un nuevo producto de fórmula general de tipo (IIb)



que es equivalente a la fórmula general de tipo (II) siendo R'=H.

52- Procedimiento para la preparación de nuevos productos derivados de la S-prenilcisteina, según las reivindicaciones 1) a 4), caracterizado porque cuando el agente acilante es un cloroformiato o un cloruro de ácido la reacción se efectúa añadiendo lentamente dicho agente acilante a una suspensión de la S-prenilcisteina y carbonato sódico o potásico en un disolvente adecuado, tal como un hidrocarburo clorado, benceno, tolueno o piridina, a 0-5°C manteniéndose posteriormente la mezcla de reacción agitándose a temperatura ambiente de 12 a 24 horas hasta completarse la reacción, procediéndose seguidamente a filtrar las sales inorgánicas insolubles, lavándose la fase orgánica con ClH 2N para eliminar restos

15

20

de productos de partida con agua, y tras secar con un desecante adecuado se elimina al vacío el disolvente, obteniéndose un residuo oleoso que se puede purificar por cristalización o destilación al vacío.

5 6º- Procedimiento para la preparación de nuevos productos derivados de la S-prenilcisteina, según las reivindicaciones 1) a 4), caracterizado porque cuando el agente acilante es el cloruro de benzoilo se puede utilizar un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol como disolvente.

10 7º- Procedimiento para la preparación de nuevos productos derivados de la S-prenilcisteina, según las reivindicaciones 1) a 4), caracterizado porque cuando el agente acilante es anhídrido acético la reacción se realiza con ácido acético como disolvente a la temperatura de ebullición de la mezcla, y
15 se elimina posteriormente al vacío el disolvente y exceso de reactivo empleados y se cristaliza el aceite resultante.

20 8º- Procedimiento para la preparación de nuevos productos derivados de la S-prenilcisteina, según las reivindicaciones 1) a 4), caracterizado porque la etapa de esterificación se
25 realiza añadiendo cloruro de tionilo a una suspensión del producto en el alcohol correspondiente, es decir ROH, a temperatura ambiente agitándose a continuación la mezcla de 12 a 48 horas a temperatura ambiente hasta completarse la reacción, y, seguidamente, se elimina el disolvente al vacío, se trata el residuo con agua, se alcaliniza y se extrae con un disolvente orgánico cuya eliminación al vacío rinde un residuo oleoso que se purifica por destilación al vacío.

9º- Procedimiento para la preparación de nuevos productos
derivados de la S-prenilcisteina, según las reivindicaciones
1) a 8), que se caracteriza por el hecho de que cuando R'
o R es hidrógeno se efectuará una sola de las dos etapas,
5 acilación o esterificación respectivamente, quedando redu-
cida la secuencia a una sola operación.

10º- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
PRODUCTOS DERIVADOS DE LA S-PRENILCISTEINA".

Consta la presente memoria de veinticuatro hojas
10 foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 28 JUL. 1979

INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.
p.a.

PEDRO SOGRANES MOLINE

p. p.


Ido. Enrique de Verdores