

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19	ES	11	NUMERO	84679	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	31	NUMERO	123189	32	FECHA	5 Octubre 1978	33	PAIS	Japón
----	--------------	----	--------	--------	----	-------	----------------	----	------	-------

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	07D 207/44, 277/30/A61K	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	31/40, 37/425
----	---------------------	----	-----------------------------	-------------------------	----	-----------------------------------	---------------

64	TITULO DE LA INVENCION	"Método de producir ácidos iminocarboxílicos cíclicos y sus sales"	
----	------------------------	--	--

71	SOLICITANTE (S)	YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.
----	-----------------	---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE		35, Hiranomachi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka 541, Japón
---------------------------	--	--

72	INVENTOR (ES)	Katsuo Arimura, Shu Murakami y Taichi Oka
----	---------------	---

73	TITULAR (ES)	
----	--------------	--

74	REPRESENTANTE	M. Curell Suñol
----	---------------	-----------------

YPSP-544-121-SH-HK  
EX-JA

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

por VEINTE años

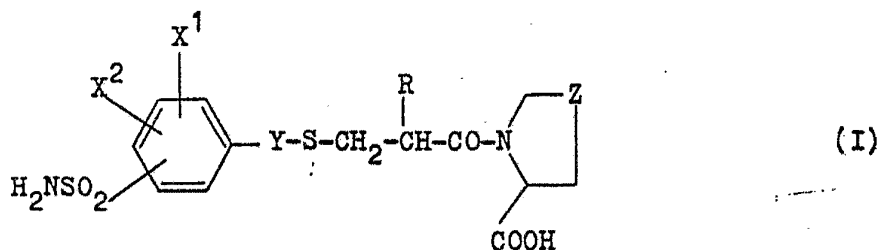
solicitada en España a favor de YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., de nacionalidad japonesa, domiciliada en 35, Hiranomachi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka 541, Japón, por "Método de producir ácidos iminocarboxílicos cíclicos y sus sales", con prioridad de la solicitud japonesa 123189 de fecha 5 Octubre 1978.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de derivados cíclicos de ácido iminocarboxílico que son terapéuticamente útiles como agentes antihipertensivos.

5

Según la presente invención se provee un método de producir derivados cíclicos de ácido iminocarboxílico de la fórmula:



10

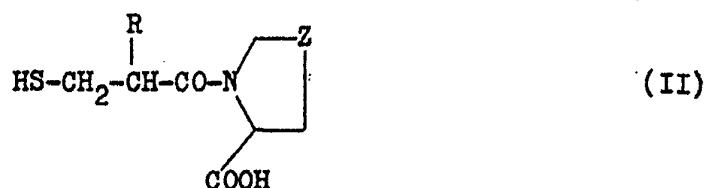
en la cual  $X^1$  y  $X^2$  son cada uno hidrógeno, halógeno (por ejemplo F, Cl o Br), alcoxi inferior (por ejemplo metoxi o etoxi), alquilo inferior (por ejemplo metilo o etilo), trifluometilo, nitro, amino, alquilamino (por ejemplo metilamino, dimetilamino o etilamino), aralquilamino (por ejemplo

bencilamino, fenetilamino o furfurilamino), acetilamino o etoxicarbonilamino, Y es  $-\text{CO}-$  o  $-\text{SO}_2-$ , Z es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{S}-$  y R es hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo).

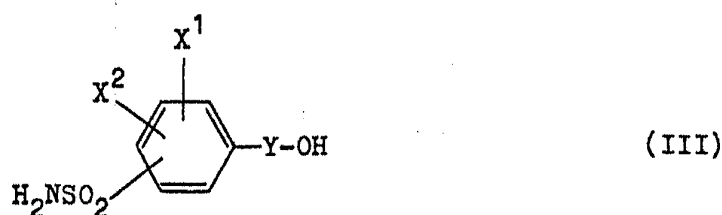
5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden producirse por uno de los siguientes Métodos i a iv.

Método i

Consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



10 en la cual R y Z son como se ha definido anteriormente, con un derivado funcional de un ácido de la fórmula:



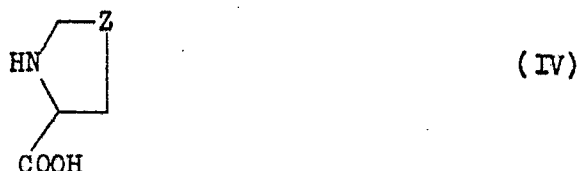
en la cual  $X^1$ ,  $X^2$  e Y son como se ha definido anteriormente.

15 El derivado funcional de un ácido de fórmula (III) incluye un haluro de ácido (por ejemplo cloruro de ácido o bromuro de ácido), un éster reactivo (por ejemplo éster de ácido metansulfónico o éster de ácido toluensulfónico) y similares.

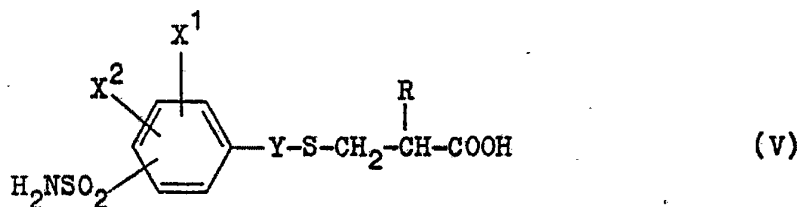
La reacción se realiza usualmente en un disolvente tal como agua, dimetilformamida, dioxano, cloruro de metileno o cloroformo, en presencia de un aceptador de ácido tal como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina o piridina, a temperatura ambiente o, si es necesario, bajo calentamiento o bajo refrigeración.

Método ii

Consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la cual Z es como se ha definido anteriormente, con un ácido carboxílico de la fórmula:



o un derivado funcional del mismo, en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y y R son como se ha definido anteriormente.

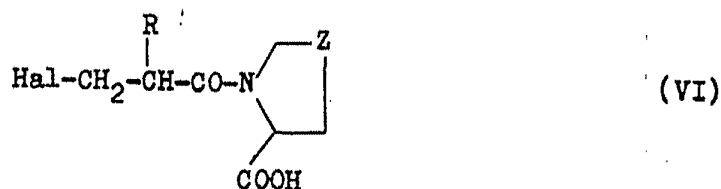
El derivado funcional de un ácido carboxílico de fórmula (V) incluye un cloruro de ácido, un bromuro de ácido, un anhídrido de ácido, un anhídrido mixto de ácidos que

se forma por medio de una reacción convencional de ácido carboxílico de la fórmula (V) con un halocarbonato de alquilo (por ejemplo clorocarbonato de etilo o clorocarbonato de isobutilo), un haluro de sulfonilo (por ejemplo cloruro de mesilo o cloruro de tosilo) o un haluro de ácido inorgánico (por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo o tricloruro de fósforo), un éster reactivo (por ejemplo éster de p-nitrofenilo o éster de policlorofenilo) y similares.

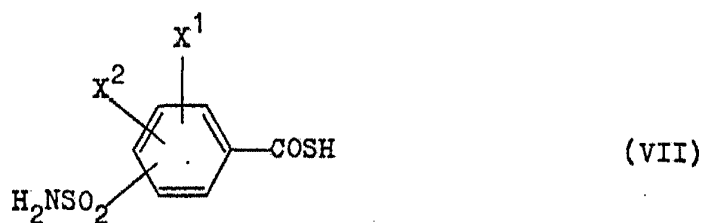
La reacción se realiza usualmente en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, éter, benceno, tolueno, dioxano, dimetilformamida o agua, si es necesario en presencia de un aceptador de ácido tal como trietilamina, dimetilanilina, piridina, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico, a temperatura ambiente, si es necesario bajo calentamiento o refrigeración.

Método iii

Consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la cual R y Z son como se ha definido anteriormente y Hal es halógeno (por ejemplo Cl o Br), con un compuesto de la fórmula:



o una sal metálica del mismo (por ejemplo sal sódica o sal potásica) en que  $X^1$  y  $X^2$  son como se ha definido anteriormente.

5 La reacción se realiza usualmente bajo las condiciones mencionadas en el Método i.

Método iv

Consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



10 en la cual R y Z son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula (VII) mencionada anteriormente.

La reacción se realiza usualmente en un disolvente tal como etanol, cloruro de metileno, dioxano, dimetilformamida, benceno o tolueno, a temperatura ambiente.

15 Los derivados cíclicos de ácido iminocarboxílico de la fórmula (I) se hallan presentes como estereoisómeros o como mezclas de estos isómeros. La preparación de todos ellos cae dentro del alcance de la presente invención. Una mezcla de los isómeros puede separarse, si se desea, en los

isómeros individuales de una manera convencional tal como cristalización fraccionaria o cromatografía. Cuando se utiliza un compuesto de partida en una forma ópticamente activa pueden producirse estereoselectivamente compuestos de la fórmula (I).

5

Las configuraciones preferidas de los compuestos preparados según la presente invención son aquéllas en que:

(1) el carbono que lleva el grupo carboxilo en el anillo de tiazolidina (es decir el caso en que X es -S-) es de configuración R,

10

(2) el carbono que lleva el grupo carboxilo en el anillo de pirrolidina (es decir el caso en que X es -CH<sub>2</sub>-) es de configuración S y

(3) cuando R es alquilo inferior, el carbono alfa de la cadena secundaria acíclica es de configuración S.

15

Los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse de manera convencional en sales de metales tales como sal sódica y sal potásica, sales básicas orgánicas tales como sal dicitclohexilamínica, sal dietanolamínica, sal piperacínica, sal N-metilpiperacínica, sal N-metil-D-glucamínica y sal trimetilolaminometánica, y sales de aminoácidos tales como sal de glicina, sal de lisina y sal de arginina.

20

La presente invención se ha logrado sobre la base de que los derivados cíclicos del ácido iminocarboxílico de la fórmula (I) tienen actividades diuréticas en los ratones y en las ratas y tienen potentes actividades hipotensivas en las ratas espontáneamente hipertensivas y en las ratas con

25

hipertensión renal y por ello son útiles como agentes antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión esencial, de la hipertensión renal y de la hipertensión maligna.

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse en forma de una preparación farmacéutica con un vehículo adecuado y convencional, farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas pueden tomar cualquier forma convencional tal como tabletas, cápsulas, gránulos, polvo o disoluciones inyectables.

10 Sigue a continuación un ejemplo de formulaciones cuando un compuesto de los indicados se administra con fines farmacéuticos:

Se preparan tabletas (50 mg y 100 mg) a partir de las siguientes composiciones:

	Tableta de 50 mg	Tableta de 100 mg
15 Compuesto I	50 mg	100 mg
Almidón de maíz	20 mg	20 mg
Lactosa	cantidad apropiada	cantidad apropiada
20 Celulosa microcristalina	10 mg	20 mg
Talco	6 mg	6 mg
Estearato magnésico	0,5 mg	0,6 mg
Metilcelulosa	1 mg	1,3 mg

25 La dosis diaria de compuesto (I) para adultos humanos oscila usualmente entre unos 10 mg y unos 1500 mg para la administración oral, en una o en varias dosis, pero puede variar según la edad, el peso corporal y/o la severidad de

las condiciones a tratar así como la respuesta a la medicación.

La presente invención se comprenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos que no deben entenderse limitativos de la presente.

Ejemplo 1

Se añaden 2,5 g de ácido 3-(3-mercapto-2(S)-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico y 2 g de bicarbonato sódico a 150 ml de agua, después de lo cual se añaden 2,5 g de cloruro de 4-cloro-3-sulfamoilbenzoilo, lentamente, bajo refrigeración con hielo y agitación, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces la mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico diluido bajo refrigeración con hielo y el sólido no cristalino se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra bajo presión reducida. El sólido no cristalino así obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano (4:1) como eluyentes. Se obtiene así ácido 3-(3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico como polvo blanco no cristalino (alfa)<sub>D</sub><sup>25</sup> = -118,8 (metanol). La sal dicitclohexilamínica de este producto tiene un punto de fusión de 173176°C.

Ejemplo 2

Se añaden 3 g de L-prolina y 2 g de bicarbonato sódico a 120 ml de agua, después de lo cual se añaden 3,5

g de cloruro de 3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionilo, lentamente, bajo refrigeración con hielo y agitación, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces la mezcla de reacción se trata de manera análoga a la del Ejemplo 1 para dar 1-(3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-L-prolina como polvo blanco no cristalino,  $(\alpha)_D^{25} = -102,3$  (metanol).

Ejemplo 3

Se hacen reaccionar 7,0 g de cloruro de 3-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionilo con 2,4 g de L-prolina en agua, en presencia de carbonato sódico y de una manera análoga a la del Ejemplo 2 para dar 1-(3-(2-metoxi-5-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-L-prolina.

Ejemplo 4

Una disolución de 4,2 g de cloruro de 3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2-metilpropionilo en 15 ml de éter se añade gota a gota a una mezcla de 1,6 g de L-prolina, disolución acuosa de carbonato potásico 1N y 20 ml de éter bajo refrigeración con hielo y agitación y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa acuosa es entonces recogida y acidulada con ácido clorhídrico diluido y el aceite separado se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se añaden 2 g de dicitclohexilamina. El aceite así obtenido se lava varias veces con acetonitrilo por decantación. Los cristales resultantes se

recristalizan a partir de isopropanol para dar sal dicitclohexilamínica de 1-(3-(4-clóro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-L-prolina como polvo blanco y cristalino, que funde a 143-146°C.

5

Ejemplo 5

Una disolución de 1,4 g de carbonato potásico en 30 ml de agua se añade a 2,8 g de ácido 3-(3-bromo-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincaboxílico, después de lo cual se añaden 3 g de 4-cloro-3-sulfamoiltiobenzoato potásico, lentamente, bajo refrigeración con hielo y agitación, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces la mezcla de reacción se trata de una manera análoga a la del Ejemplo 1 y el residuo aceitoso así obtenido se convierte, de manera convencional, en la sal dicitclohexilamínica. Se obtiene así sal dicitclohexilamínica de ácido 3-(3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincaboxílico como polvo blanco y cristalino, que funde a 173-176°C (recristalizado dos veces a partir de isopropanol).

15  
20

Ejemplo 6

Se añaden lentamente 5 g de ácido 4-cloro-3-sulfamoiltiobenzoico a una disolución agitada de 3,6 g de 1-(2-metil-2-propenoil)-L-prolina en 50 ml de etanol a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante una noche y entonces se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le añaden acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se

25

concentra bajo presión reducida. El residuo se trata de una manera análoga a la del Ejemplo 4 para dar sal dicitclohexilamínica de 1-(3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-L-prolina como polvo blanco y cristalino, que funde a 143-146°C.

5

- - - -

Los siguientes derivados cíclicos de ácido imino-carboxílico de la fórmula (I) se producen de manera análoga a la de los Ejemplos 1 a 6:

10

1-(3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)propionil)-L-prolina, (alfa)<sub>D</sub><sup>25</sup> = -39,9 (1% de metanol); sal dicitclohexilamínica, p.f. 205-208°C (descomposición)

ácido 3-(3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)propionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico

15

1-(3-(4-cloro-2-furfurilamino-5-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-L-prolina

1-(3-(4-cloro-3-sulfamoilfenilsulfoniltio)-2(S)-metilpropionil)-L-prolina

20

1-(3-(2-amino-4-cloro-5-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-L-prolina

1-(3-(3-sulfamoil-4-trifluometilbenzoiltio)-2(S)-metilpropionil)-L-prolina.

Preparación de materiales de partida de la fórmula (V)

25

Se añaden 3 g de ácido 2(S)-metil-3-mercaptopropiónico a una mezcla de 3,5 g de carbonato potásico, 60 ml de agua y 30 ml de éter, con agitación, a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se

añaden 6,3 g de cloruro de 4-cloro-3-sulfamoilbenzoilo y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Entonces la capa acuosa se recoge y se acidula con ácido clorhídrico diluido y el aceite separado se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se añade éter de isopropilo al aceite residual. Los cristales así obtenidos se recrystalizan a partir de una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar ácido 3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2(S)-metilpropiónico como polvo blanco y cristalino, que funde a 152-153°C (sinterización a 145°C).

Los siguientes materiales de partida de la fórmula (V) se preparan de manera análoga:

ácido 3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)-2-metilpropiónico, que funde a 155-159°C (este producto se prepara también haciendo reaccionar ácido metacrílico con ácido 4-cloro-3-sulfamoiltiobenzoico (p.f. 170-174°C)); y

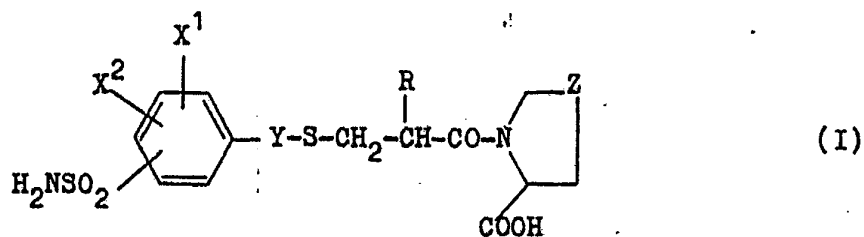
ácido 3-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoiltio)propiónico, que funde a 167-170°C.

Aunque en la anterior memoria y en sus Ejemplos se ha expuesto adecuadamente la presente invención, se comprenderá fácilmente que pueden introducirse varios cambios y modificaciones sin salir de su espíritu ni de su alcance.

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

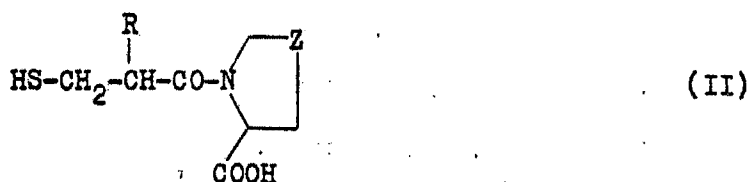
REIVINDICACIONES

1.- Método de producir ácidos iminocarboxílicos cíclicos y sus sales, siendo tales ácidos de la fórmula:

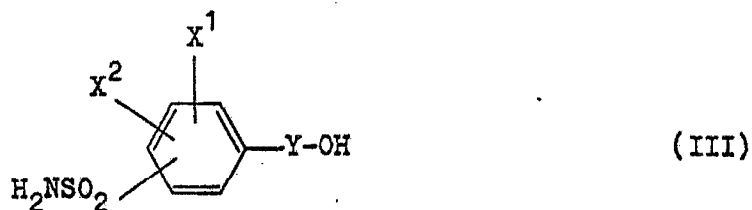


5 en la cual  $X^1$  y  $X^2$  son cada uno hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, trifluometilo, nitro, amino, alquilamino, aralquilamino, acetilamino o etoxicarbonilamino, Y es  $-CO-$  o  $-SO_2-$ , Z es  $-CH_2-$  o  $-S-$  y R es hidrógeno o alquilo inferior, caracterizado porque comprende:

(1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



10 en la cual R y Z son como se ha definido anteriormente, con un derivado funcional de un ácido de la fórmula:



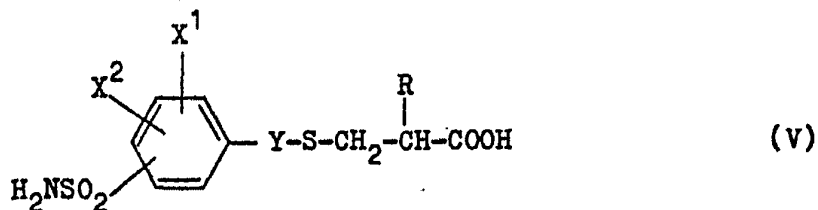
en la cual  $X^1$ ,  $X^2$  e Y son como se ha definido anteriormente,  
o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



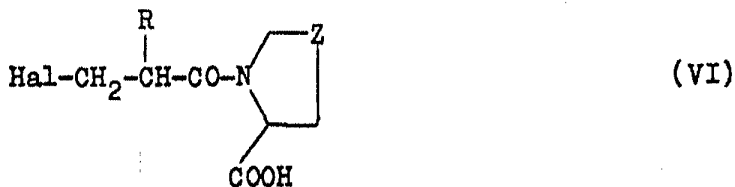
en la cual Z es como se ha definido anteriormente, con un  
ácido carboxílico de la fórmula:

5



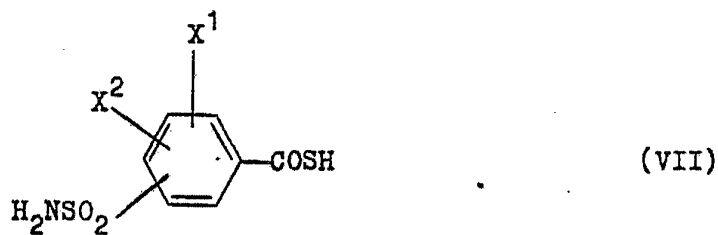
o un derivado funcional del mismo, en donde  $X^1$ ,  $X^2$ , Y y R  
son como se ha definido anteriormente, o

(iii) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



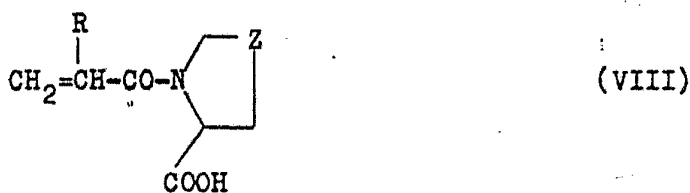
en la cual R y Z son como se ha definido anteriormente y Hal  
es halógeno, con un compuesto de la fórmula:

10



o una sal metálica del mismo en que  $X^1$  y  $X^2$  son como se ha definido anteriormente, o

(iv) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



5 en la cual R y Z son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula VII mencionada anteriormente.

2.- "METODO DE PRODUCIR ACIDOS IMINOCARBOXILICOS CICLICOS Y SUS SALES".

10 Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID  
P.A. M. CERRIL SUÑER  
*[Handwritten signature]*