

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
1 de Junio de 2006 (01.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/056636 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 229/26 (2006.01) A61K 31/221 (2006.01)
C11D 1/46 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2005/070158

(22) Fecha de presentación internacional:
16 de Noviembre de 2005 (16.11.2005)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200402797
19 de Noviembre de 2004 (19.11.2004) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **PÉREZ MUÑOZ, Lourdes** [ES/ES]; Insto. de Investigaciones

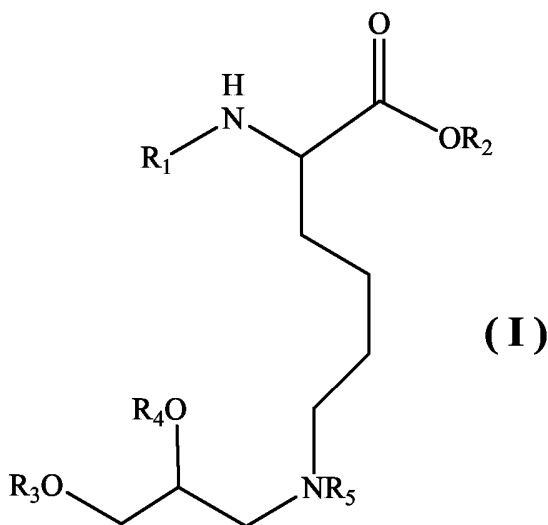
Químicas y Ambientales, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **PINAZO GASSOL, Aurora** [ES/ES]; Insto. de Investigaciones Químicas y Ambientales, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **INFANTE MARTINEZ-PARDO, María Rosa** [ES/ES]; Insto. de Investigaciones Químicas y Ambientales, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **ANGELET SUBIRATS, Marta** [ES/ES]; Insto. de Investigaciones Químicas y Ambientales, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: N-N-ACYLOXYPROPYL LYSINE METHYL ESTER- AND N,N-BIS(N- ACYLOXYPROPYL)LYSINE METHYL ESTER-TYPE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS SURFACE-ACTIVE AGENTS WITH AN ANTIMICROBIAL ACTIVITY

(54) Título: COMPUESTOS DEL TIPO N-n-ACILOXIPROPIL LISINA METIL ESTER Y N,N-BIS(N-ACILOXIPROPIL)LISINA METIL ESTER Y SU APLICACIÓN COMO TENSIOACTIVOS CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA



(57) Abstract: The invention relates to novel compounds having an amphiphilic character (cationic, anionic, amphoteric and non-ionic), derivatives of n acyloxypropyl-type lysine amino acid according to general formula (I), which are intended to be used in the food, pharmaceutical and cosmetic industries as surface-active agents having a self-aggregating capacity and antimicrobial properties. Variations in activity are a function of the ionic nature of the final molecule, the number of fatty chains and the length thereof. The aforementioned products are prepared using a chemical synthesis method. The intermediate and final products are purified by means of liquid/liquid and liquid/solid extractions, crystallisations, cationic exchange chromatography and normal phase chromatography.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a unos nuevos compuestos con carácter anfífilo (catiónico, aniónico, anfótero y no-iónico), derivados del aminoácido Usina del tipo n aciloxipropil según fórmula general (I), diseñados para ser utilizados en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética como agentes de superficie con capacidad para autoagregarse y con propiedades

antimicrobianas. Las variaciones de actividad serán función de la naturaleza iónica de la molécula final, del nº de cadenas grasas y de la longitud de estas. La preparación de los productos se lleva a cabo por procedimientos de síntesis química. La purificación de los productos intermedios y finales se lleva a cabo mediante extracciones líquido/líquido, líquido/sólido, cristalizaciones, cromatografía de intercambio catiónico y cromatografía en fase normal.

WO 2006/056636 A1



SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

TÍTULO

Compuestos del tipo N-n-Aciloxiopropil lisina metil ester y N,N-bis(N-aciloxiopropil)lisina metil ester y su aplicación como tensioactivos con actividad antimicrobiana.

5 SECTOR DE LA TÉCNICA

Los tensioactivos son moléculas orgánicas de carácter anfifilo de amplia y versátil utilización en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética. Presentan en su estructura química una parte polar o hidrófila, de carácter iónico (aniónico, catiónico y anfótero) o no-iónico, y una parte apolar o hidrófoba normalmente una o dos cadenas
10 hidrocarbonadas

Los compuestos objeto de esta patente son estructuralmente análogos a compuestos catiónicos del tipo 1-0-1- arginil éster 3-o-monoacilgliceridos y 1-o-1-arginil éster 2,3 -o-diacilgliceridos (WO 0158860), los cuales presentan propiedades emulsionantes, dispersantes y por ser catiónicos, actividad antimicrobiana. Dada dicha similitud
15 estructural, los presentes derivados de lisina podrán aplicarse como tensioactivos catiónicos antimicrobianos con propiedades emulsionantes, dispersantes, solubilizantes y/o agentes de liberación controlada.

ESTADO DE LA TÉCNICA

20 Las actuales exigencias medioambientales respecto a los productos químicos hace imprescindible la investigación de nuevos productos no contaminantes. En los últimos años ha habido un creciente interés en la preparación y estudio de tensioactivos basados en productos naturales tales como los azúcares, esteroides, aminoácidos y ácidos grasos (Laughlin,R.G., Fu,Y.-C, Wireko,F.C., Scheibel,J.J., Munyon, R.L., *Novel Surfactants*,
25 Holmerg,K. (ed.), Marcel-Dekker, New York, 1998; Svensson,M., Brinck,J. *Novel Surfactants*, Holmerg,K. (ed.), Marcel-Dekker, New York, 1998) .Una de las estrategias que existe actualmente para conseguir tensioactivos ecológicamente aceptables es la preparación de moléculas cuya estructura molecular mimetiza la de los tensioactivos naturales: lipoaminoácidos, fosfolípidos y glicerolípidos (J.H. Fendler 1989 "*Membrane*
30 *Mimetic Chemistry*" Jonh Wiley & son). Estos tensioactivos son ambientalmente aceptables ya que en general son inocuos y fácilmente biodegradables (Infante,M.R., Pérez,P., Pinazo,A., Clapés,P., Morán,M.C., Angelet,M., García,M.T., Vinardell,M.P.,*C.R.Chimie*, 2004,7,583.) .

Los tensioactivos derivados de aminoácido son compuestos de gran interés debido a su multifuncionalidad e inocuidad (Takehara, M. *Colloids and Surfaces*, 1989, 38: 149; Selve, C., Mansuy, L., Allouch, M. *J. Chem. Res.* 1992, 22: 401 ; Tsushima, R. *Proceedings 4th World Surfactants Congress*, 1996, 1, 43; Infante, M.R., Pérez, L., Pinazo, P., Morán, M.R., Angelet, M., García, M.T., Vinardell, M.P, *C.R.Chimie* 7, 2004, 583). Estas características han sido las responsables de que en los últimos años se haya llevado a cabo la síntesis y estudio de propiedades de una gran variedad de tensioactivos derivados de aminoácido, de carácter iónico, catiónico, no iónico y anfótero (Takehara, M. *Colloids and Surfaces*, 1989, 38: 149; Sagawa, K., Yolota, H., Ueno, I., Miyosi, T., Takehara, M., 1986 XIV *Congreso IFSCC*; Tabohashi, T., Tobita, K., Sakamoto, K., Kouchi, J., Yokoyama, S., Sakai, H., Abe, M. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2001, 20, 79; Auberger, S., Gerardin, C., Rodehüser, L., Finance, C., Nicolazzi, C., Pérez, L., Infante, M.R., Manresa, M.A., Selv, C. *Progr. Colloid Polym Sci*, 118, 145-148, 2001., Nnanna, I.A., Xia, J. *Protein Based Surfactants: Síntesis, Physicochemical Properties and Applications*. 2001 Marcel Dekker. NY). Desde el año 84, el grupo de síntesis de tensioactivos desarrolla investigaciones dentro de esta área interesándose en la síntesis, estudio y desarrollo de lipoaminoácidos monocatenarios (amidas, ésteres y acilos) de muy diversas estructuras y características iónicas. Estos tensioactivos se caracterizan por contener en su parte hidrófila o polar un aminoácido o péptido y en la parte hidrófoba o apolar una cadena grasa condensadas al aminoácido por sus funciones α amino o carboxilo terminal. Asimismo se ha sintetizado mediante metodologías químicas y enzimáticas lipoaminoácidos dicatenarios y compuestos geminales de muy variada estructura. Estos estudios han dado lugar a un gran número de patentes y publicaciones (ES9500061 (1995); PI 9500027 (1995); PCT/ES96/00026 (1996); ES 9700520 (1997); ES 9900739 (1999); M.R. Infante, J. Molinero, P. Erra, (19992), *JAACS*, vol.69, nº 7 ; J. Molinero, M.R. Juliá, P. Erra, M. Robert, M.R. Infante, 1988, *JAACS*, Vol 65 nº 6, C. Solans, M.A. Pés, N. Azemar, M.R. Infante, 1990, *Prog.Colloid Polym. Sci*, 81 pp 144-150; L.Pérez, J.L. Torres, A. Manresa, C. Solans, M.R. Infante, 1996, *Langmuir*, 12 (229, pp 5296-5301; Clapés, P., Morán, C., Infante, M.R., 1999, *Biotechnol. Bioeng.* 63, 333.

Por otra parte, los glicerolípidos (mono y diacilglicéridos) constituyen actualmente (Zhu, Y., Masuyama, A., Kirito, Y., Okahara, M., Rosen, M.J., *J.Am. Oil. Chem. Soc.*, 1992 69, 6269), el 75% de los emulsionantes empleados en la industria

alimentaria debido a que son inocuos por tratarse de productos naturales y poseen excelentes propiedades interfaciales y vehiculizantes. La bibliografía describe con gran detalle sus propiedades (K. Larsson, 1994, "Lipids: Molecular Organization, Physical Functions and Technical Applications" The Oily Press LTD). Es habitual en la industria el empleo de estos compuestos en combinación con lecitinas naturales así como de otros emulsionantes de carácter más polar. Por otro lado, el constante cambio en las tendencias mundiales en alimentación (productos bajos en calorías, ricos en vitaminas u otros elementos) hace necesario el desarrollo de nuevos emulsionantes que permitan la fabricación de estos productos. Por estas razones ya se utilizan ampliamente monoglicéridos modificados en los cuales se ha introducido alguna función química que hace que varíen sus propiedades físico-químicas y de solubilidad con el fin de adecuarlos a las nuevas formulaciones alimentarias (Lipid Technologies), por ejemplo cuando el/los extremos hidroxilos libres de la molécula se funcionalizan con ácidos orgánicos del tipo ácido láctico, cítrico y acético ("Food Emulsions" 1997, Ed. By Stig E.Friberg and K.Larsson).

La presente invención pretende llevar a cabo la síntesis de una nueva familia de acilglicéridos (mono y di acil) derivados del aminoácido lisina. Estos compuestos están constituidos por el aminoácido lisina unido a una o dos unidades de glicidol mediante un enlace amina por el grupo amino lateral del aminoácido. Las cadenas grasas están unidas a los grupos hidroxilo de la cadena dihidroxipropil mediante enlace éster.

Recientemente se han sintetizado también tensioactivos de estructura glicerolípida, derivados de la condensación de mono y diacilglicéridos puros con aminoácidos del tipo arginina, acetil-arginina, ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina, asparagina y tirosina. Moran, C., Infante, M.R, Clapés, P. *J.Soc.Perkin Trans* 1, 2001, 2063; Moran, C., Infante, M.R, Clapés, P. *J.Chem.Soc Perkin Trans* 1, 2002, 1124; Perez et al *New J.Chem.* 26, 2002, 1221; Sunil A. David et al *Bioorg Med Chem Lett*,2002,12,357 ; Pérez, L., Infante, M.R, Pons, R., Vinardell, P. , Mitjans, M., Pinazo, A. *Colloids and Surfaces B*, 35, 2004, 235, Moran, C., Pinazo, A., Pérez, L., Clapés, P., Pons, R., Infante, M.R. *Chimie* 7, 169, 2004; Pérez, L., Infante, M.R., Angelet, M., Clapés, P., Pinazo, A., *Progr Colloid Polym Sci.* 123, 2003; Infante, M.R., Pérez, L., Pinazo, A.,Clapés, P., Morán, C., Angelet, M., García, M.T, Vinardell, M.P. *Chimie*, 7, 2004, 583.

Dada la similitud estructural entre las moléculas objeto de la presente patente con análogos derivados de aminoácidos del tipo arginina, acetil-arginina, ácido glutámico, ácido aspártico, glutamina, asparagina y tirosina que presentan propiedades tensioactivas y antimicrobianas, los nuevos derivados de lisina podrán aplicarse como tensioactivos catiónicos antimicrobianos con propiedades emulsionantes, dispersantes, solubilizantes y/o agentes de liberación controlada.

Un examen exhaustivo de la estabilidad química de los derivados de arginina y acetil-arginina pone de manifiesto que este tipo de moléculas presentan hidrólisis del enlace amida entre el esqueleto de glicerol y el aminoácido arginina a tiempos relativamente cortos en soluciones acuosas (Pérez. L., Infante, M.R. Pons, R., Morán, C., Vinardell, P., Mitjans, M., Pinazo, A., *Colloids and Surfaces B:Biointerfaces* 35, 2004, 235).

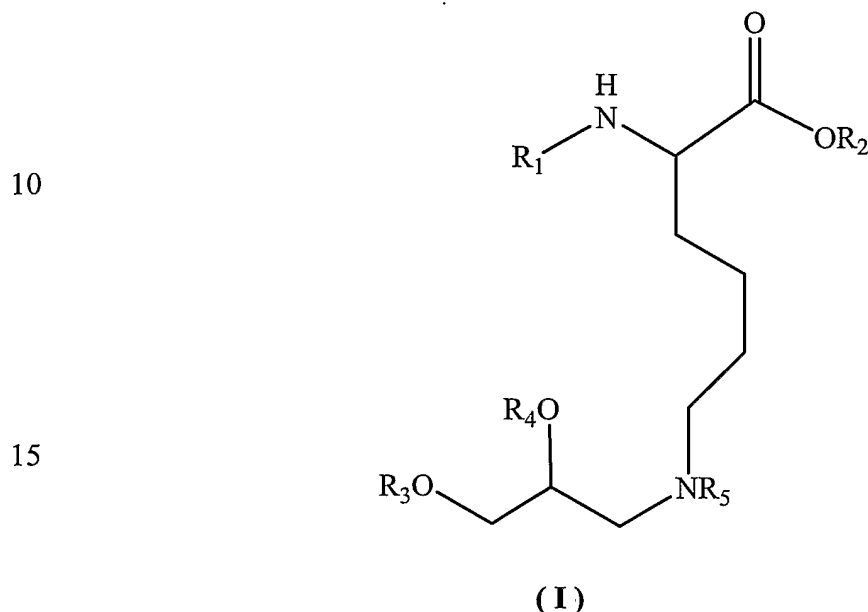
La síntesis de los compuestos del tipo N^ε-n-aciloxipropil lisina metil éster y N^ε,N^{ε'}-bis(n-aciloxipropil) lisina metil éster, objeto de la presente invención, requiere la obtención previa del derivado N^ε-(2,3- dihidroxipropil)L -lisina. En la bibliografía se describe la síntesis de N^ε-(2,3- dihidroxipropil)L-lisina, (Lilota, A.; K. Gerhard, *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, 1987, 11, 368) a partir de gliceraldehido y el aminoácido lisina.

En relación a la acilación de los grupos hidroxilo de la molécula se ha encontrado descrita la utilización de catalizadores ácidos y básicos (Rejzek,M., Vacek,M., Wimmer,Z., *Helvetica Chimica Acta*, 2000, 83, 2756; Gaffney,P.R. and Reese,C.B. *J.Chem.Soc. Perkin Trans I*, 2001, 192.) así como de enzimas tipo lipasas (Valivety, R., Gill.I.S., Vulfson, E.N. 1998, *J.Surf. Deterg.* 1 177-185).

Las principales novedades que aporta la presente invención es la combinación en una misma molécula de tensioactivos derivados del aminoácido lisina y tensioactivos tipo mono y diacilglicéridos que da lugar a mono y diacil glicéridos iónicos y /o no iónicos, solubles en agua de amplia aplicación industrial. La introducción del aminoácido lisina mediante un enlace amina dará lugar a una elevada estabilidad química a la molécula, propiedad requerida para ciertas aplicaciones industriales en las que se requieran elevadas temperaturas y pH alcalinos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención de refiere a unos nuevos compuestos con carácter anfífilo (catiónico, aniónico, anfótero y no-iónico) derivados del aminoácido lisina del tipo n-aciloxipropil según fórmula general (I) diseñados para ser utilizados en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética como agentes de superficie con capacidad para autoagregarse y con propiedades antimicrobianas.



Donde:

20 -R₁ puede ser un hidrógeno o un grupo acetil (Ac) o un grupo protector.

-R₂ puede ser un hidrógeno, un grupo metilo, una cadena hidrocarbonada saturada o un contraión catiónico.

-R₃, R₄ pueden ser un hidrógeno o un grupo acilo de cadena lineal preferentemente saturada o no saturada.

25 -R₅ puede ser un hidrógeno o un grupo CH₂CHOR₆CH₂OR₇, donde R₆ y R₇ pueden ser un hidrógeno o un grupo acilo de cadena lineal preferentemente saturada o no.

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ no pueden ser hidrógenos a la vez.

Los materiales de partida pueden ser:

Derivados de lisina, de calidad técnica o concretamente N^α-acetil (Ac), N^α-

30 Benziloxicarbonil (Z) y N^α-tert-butiloxicarbonilo (Boc) lisina.

Glicidol, enantioméricamente puro o la mezcla racémica

Ácidos, ésteres o cloruros de ácido grasos lineales saturados o no saturados de distinta longitud.

Se variará en las moléculas el número de cadenas alquílicas, el grado de insaturación de las cadenas alquílicas y la longitud de las mismas lo cual dará lugar a compuestos con diferente comportamiento en las propiedades fisicoquímicas de adsorción, autoagregación así como de las propiedades biológicas.

5 La obtención de estos compuestos se ha llevado a cabo por metodología química. A continuación se describen las etapas involucradas en cada uno de los procedimientos:

La síntesis de estos compuestos ha tenido lugar en 4 etapas:

1) Formación de los ésteres de lisina N- α -protegidos 1-O-N-(prot)-lisina. (a los cuales se designará como (prot)K). Como materias primas se utilizan cloruro de tionilo, metanol y L-lisina pura o sus mezclas racémicas con el grupo N α protegido.

10 2) Formación de los derivados N $^{\alpha}$, O $^{\alpha}$ -protegidos N $^{\epsilon}$ -dihidroxipropil lisina (designados por (OO) $_x$ (prot)K donde x puede ser 1 ó 2). La reacción tiene lugar a partir de (prot)K que reacciona con el glicidol en disolución metanólica.

3) Formación de los derivados acilados (nn) $_x$ (prot)K. La reacción tiene lugar a partir de (OO) $_x$ (prot)K utilizando cloruros de ácidos grasos lineales de 8 a 14 átomos de carbono como agentes acilantes en un medio orgánico básico.

15 4) Formación de los compuestos N $^{\epsilon}$ -n-aciloxipropil lisina metil éster (a los cuales se designará (nn) $_x$ K) mediante una hidrogenación catalítica Pd/C o una acidólisis.

La presente invención se refiere a unos compuestos tensioactivos del tipo N $^{\epsilon}$ -n-aciloxipropil lisina metil éster derivados del aminoácido lisina del tipo diseñados para que actúen como agentes de superficie con actividad antimicrobiana. Las variaciones de actividad serán función del n $^{\circ}$ de cadenas grasas y de su longitud.

La purificación de los productos intermedios y finales se lleva a cabo mediante extracciones liquido/liquido, líquido/sólido, cristalizaciones, cromatografía de intercambio catiónico y cromatografía en fase normal.

EJEMPLO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

A modo de ejemplo y sin que ello limite el alcance del procedimiento, a continuación se detalla un ejemplo de la obtención del compuesto con cadenas grasas de 12 átomos de carbono: N $^{\epsilon}$, N $^{\epsilon}$ -bis (2-hidroxi, 3-lauroiloxi propil) lisina metil éster.

30 El compuesto se prepara en 4 etapas tal como se ha mencionado anteriormente

1) *Preparación de Z-K.* Se prepara una disolución 0.3 Molar de Z-Lisina-OH en metanol. Se enfría a -80°C y se le añade un 5.8 % en volumen de cloruro de tionilo. Se

deja la reacción durante 20 horas. El producto se aísla mediante evaporaciones sucesivas del disolvente y del cloruro de tionilo en exceso.

2) *Preparación del producto (00)₂Z-K*. Se prepara una disolución 0.04 Molar de Z-K en metanol seco. Se añade un 0.6 % en volumen de trietilamina. A esta mezcla se le añade
5 lentamente glicidol en una concentración 0.09 Molar. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 40 horas a 70°C. Posteriormente se elimina el disolvente al vacío. El producto se obtiene mediante purificación por cromatografía de intercambio catiónico

3) *Preparación del producto (12 0)₂Z-K*. Se prepara una disolución 0.1 Molar de (00)₂Z-K en piridina. Se añade un 5.4 % en volumen del cloruro de lauroilo. La mezcla se deja
10 reaccionar durante 8 horas a temperatura ambiente. Tras eliminar la piridina al vacío se purifica el producto cromatografía en columna mediante sílice utilizando como eluyentes mezclas de polaridad creciente de cloroformo:metanol.

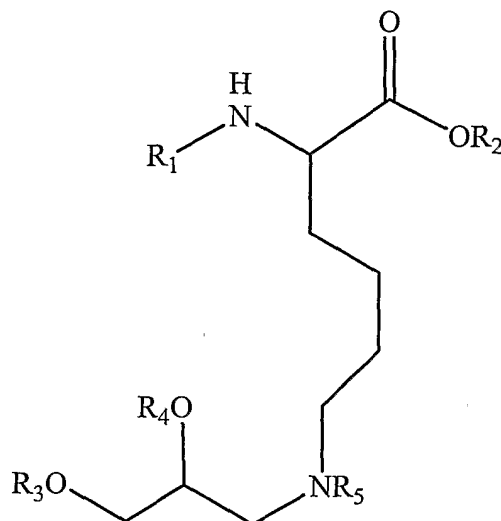
4) *Preparación del (12 0)₂K*. Se prepara una disolución 0.01 Molar de (12 0)₂Z-K en MeOH. Se añade un 10% en peso de catalizador Pd/C. Se trata con una presión de 600
15 psi. de Nitrógeno durante 1 hora y a temperatura ambiente. El producto se obtiene mediante la eliminación del catalizador filtrando la mezcla a través de celite y evaporando el disolvente.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos del tipo N^ε-n-aciloxipropil lisina metil éster y N^ε,N^{ε'}-bis(n-aciloxipropil) lisina metil éster caracterizados por la fórmula general:

5

10



15 Donde:

-R₁ puede ser un hidrógeno o un grupo acetil (Ac) o un grupo protector.

-R₂ puede ser un hidrógeno, un grupo metilo, una cadena hidrocarbonada saturada o un contraión catiónico.

20 -R₃, R₄ pueden ser un hidrógeno o un grupo acilo de cadena lineal preferentemente saturada o no saturada.

-R₅ puede ser un hidrógeno o un grupo CH₂CHOR₆CH₂OR₇, donde R₆ y R₇ pueden ser un hidrógeno o un grupo acilo de cadena lineal preferentemente saturada o no.

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ no pueden ser hidrógenos a la vez.

2.- Procedimiento de obtención de compuestos anfifilo de fórmula general según reivindicación 1 caracterizado por las siguientes etapas:

25 - Formación de los ésteres de lisina protegidos 1-O-N-(prot)-lisina (a los cuales se designarán como (prot)K), utilizando como materias primas cloruro de tionilo, L-lisina protegida por el grupo N α .

30 - Formación de los derivados N α , O α -protegidos N^ε-dihidroxipropil lisina (designados por (OO)_x(prot)K).

- Formación de los derivados acilados protegidos N^ε-n-aciloxipropil lisina (a los cuales se designará (nn)_xK, a partir de (00)_x(prot) utilizando cloruros de ácidos grasos lineales de x a w átomos de carbono como agentes acilantes en un medio de piridina.
 - Formación de los derivados acilados N^ε-n-aciloxipropil lisina (a los cuales se designará (nn)_xK), mediante una hidrogenación catalítica Pd/C
- 5
- 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 y 2 caracterizado por utilizar como compuestos de partida L-lisina, pura o sus mezclas racémicas.
 - 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1 y 2 caracterizado por utilizar como grupos protectores de la función α-amino de la lisina los grupos acetil (Ac), benziloxicarbonil (Z) y tert-butiloxicarbonil (Boc).
 - 10 5.- Un procedimiento según reivindicación 1 y 2 en el que la primera etapa del procedimiento se caracteriza por la obtención de compuestos N^ε-dihidroxiopropil lisina a partir de la lisina N-prottegida y glicidol.
 - 6.- Un procedimiento de obtención según reivindicación 1, 2 y 5 caracterizado por emplear glicidol enantioméricamente puro o la mezcla racémica.
 - 15 7.- Un procedimiento según reivindicación 1 y 2 en que la segunda etapa del procedimiento se caracteriza por la acilación de los grupos hidroxilo libres del N^ε-dihidroxiopropil lisina utilizando piridina como medio de reacción.
 - 8.- Un procedimiento según reivindicación 1, 2 y 7 caracterizado por el empleo de cloruros de ácido graso de cadena lineal de 8, 10, 12, 14 átomos de carbono saturada o no saturadas en la reacción de acilación de los grupos hidroxilo libres del compuesto N^ε-dihidroxiopropil lisina.
 - 20 9. Un procedimiento según reivindicación 1 y 2 en el cual opcionalmente y si es necesario la desprotección del grupo α-amino de la lisina se lleva a cabo por una hidrogenación catalítica con Pd /C.
 - 25 10. Un procedimiento según la reivindicación 1 y 2 caracterizado por que el seguimiento de la reacción se realiza mediante análisis por cromatografía líquida de alta eficacia, con una columna de tipo propilciano, utilizando como eluyentes agua y acetonitrilo.
 11. Utilización del compuesto del tipo N^ε-n-aciloxipropil lisina metil éster y N^ε,N^{ε'}-bis (n-aciloxipropil) lisina metil éster según reivindicación 1 caracterizado por sus propiedades antimicrobianas.
 - 30

12. Utilización del compuesto del tipo N^{ϵ} -n-aciloxipropil lisina metil éster y $N^{\epsilon},N^{\epsilon'}$ -bis(n-aciloxipropil) lisina metil éster según reivindicación 1 caracterizado por sus propiedades de agregación de los n-acilglicéridos.
13. Utilización del compuesto del tipo N^{ϵ} -n-aciloxipropil lisina metil éster y $N^{\epsilon},N^{\epsilon'}$ -bis(n-aciloxipropil) lisina metil éster según reivindicación 1 como tensioactivo catiónico aniónico, zwitterionico y/o no-iónico.
14. Utilización del compuesto del tipo N^{ϵ} -n-aciloxipropil lisina metil éster y $N^{\epsilon},N^{\epsilon'}$ -bis(n-aciloxipropil) lisina metil éster según reivindicación 1 como agentes de elevada actividad superficial con propiedades emulsionantes y vehiculizantes y/o con actividad antimicrobiana.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2005/070158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See next page

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT,EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0158860 A (CSIC) 16.08.2001 The whole document	1-14
A	SANCHEZ, L. y col. Assessment of the Potential Skin Irritation of Lysine-Derivative Anionic Surfactants Using Mouse Fibroblasts and Human Keratinocytes as an Alternative to Animal Testing. Pharmaceutical Research. September 2004, N°1, pages 1637-1641. The whole document	1-14
A	EP 830856 A (AJINOMOTO KK) 25.03.1998 page 9, examples 4 and 5	1-14

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 March 2006 (09.03.06)

Date of mailing of the international search report

15 March 2006 (15.03.06)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2005/070158

C07C 229/26 (2006.01)

C11D 1/46 (2006.01)

A61K 31/221 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2005/070158

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0158860 A	16.08.2001	ES 1046117 U	16.11.2000
-----	-----	-----	-----
EP 0830856 A	25.03.1998	JP 10072331 A	17.03.1998
		CN 1179303 A	22.04.1998
		JP 11241095 A	07.09.1999
		US 5968492 A	19.10.1999
		TW 550084 B	01.09.2003
		DE 69727350 D	04.03.2004
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 2005/070158

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 0158860 A (CSIC) 16.08.2001 Todo el documento.	1-14
A	SANCHEZ, L. y col. Assessment of the Potential Skin Irritation of Lysine-Derivative Anionic Surfactants Using Mouse Fibroblasts and Human Keratinocytes as an Alternative to Animal Testing. Pharmaceutical Research. Septiembre 2004, Vol. 21, Nº 1, páginas 1637-1641. Todo el documento	1-14
A	EP 830856 A (AJINOMOTO KK) 25.03.1998 Página 9, ejemplos 4 y 5	1-14

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

09 Marzo 2006 (09.03.2006)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

15 MARZO 2006 (15-03-2006)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

E. Albarrán Gómez

Nº de teléfono + 34 91 3495595

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº
PCT/ ES 2005/070158

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0158860 A	16.08.2001	ES 1046117 U	16.11.2000
EP 0830856 A	25.03.1998	JP 10072331 A	17.03.1998
		CN 1179303 A	22.04.1998
		JP 11241095 A	07.09.1999
		US 5968492 A	19.10.1999
		TW 550084 B	01.09.2003
		DE 69727350 D	04.03.2004

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 229/26 (2006.01)

C11D 1/46 (2006.01)

A61K 31/221 (2006.01)