

PARTE DE L. 7 JUN 17 ABR 1970

SIPA Case 4027/A.



248724

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos decapepturos cíclicos".

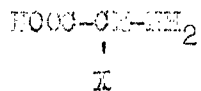
=====

Solicitante: SIPA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de nuevos decapepturos cíclicos de la fórmula ciclo-
(A-D-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolilo)₂, donde A está por el resto de un ácido L- α -amínico

5.



X

248724



5. donde R significa el grupo amino o un resto alquílico bajo con 1 - 5 átomos de carbono, por ejemplo glicina, valina o leucina, y B representa el resto de un ácido amínico natural que posea 2-5 átomos de carbono y, si este que sea un alérgico grupo funcional, por lo menos 5 átomos de carbono, también de aquellos que posean grupos aromáticos o un viscoso grupo amínico, por ejemplo glicina, D-alanina, L-alanina, D-leucina, L-lisina, L-histidina y de sus sales.

10. Los nuevos decapéptidos poseen buenas propiedades antibióticas contra bacterias, hongos y virus y se pueden, por lo tanto, emplear como antibióticos o también como agentes de conservación. Destacado por su efecto es el B o péptido en el cual se encuentra el ácido amínico B L-lisina.

15. Es sorprendente, que los decapéptidos según la presente invención muestran un efecto antibiótico fuerte, tal como la gramicidina, aunque no contienen por ejemplo el ácido amínico L-ornitina "bazo" que se considerará esencial para el efecto biológico de la gramicidina (véase J.I. Luzzati & G.S. Work, Nature, 151, 304 (1943); Biochemical Journal, 42, 195, 582 (1950)).

20. Una ventaja especial de los nuevos decapéptidos puede considerarse el que se puedan sintetizar con ácidos carboxílicos que son de más fácil acceso y económicos que los derivados de síntesis de ácidos amínicos de la gramicidina, especialmente ornitina, y el que también el acoplamiento de estos ácidos amínicos al decapéptido sea más sencillo.

30. Los nuevos compuestos se obtienen, si una sal



248724

de un éster A-B-C-D-E donde A y B tienen el significado indicado y un grupo amínico, eventualmente existente en A, está protegido, y el que en el componente hidroxil, que bien es un alcohol alifático saturado, monovalente, tal como por ejemplo metanol, etanol o un fenol monovalente, tal como metilfenol o especialmente fenol, muestra un sustituyente atrayente de electrones, se trata con agentes básicos y, en caso dado, se liberan los grupos amínicos protegidos existentes del resto B. Pero también se puede tratar una sal de un ácido isocyanúrico lineal correspondiente, en el cual los grupos amínicos eventualmente existentes están protegidos y el que en el componente hidroxil muestra un sustituyente atrayente de electrones, con agentes básicos y entonces liberar los grupos amínicos protegidos eventualmente existentes.

El componente hidroxil del éster puede mostrar uno o varios sustituyentes de electrones. Tales sustituyentes son radicales, que en los anillos aromáticos están en la posición meta (véase Fischer y Fischer, Organic Chemistry, 3rd ed. 1951, Pág. 557), así como átomos de halógeno, especialmente el grupo ciano, nitró, sulfuro o nitrato o sulfonilo. En los alcoholes alifáticos se encuentran los sustituyentes atrayentes de electrones preferentemente en el átomo de carbono unido con el grupo hidroxílico, en los fenoles preferentemente en posición p. Ejemplos de componentes hidroxil son el resto del alcohol cianometílico, del p-nitrofenol o del p-rotano-sulfonilfenol.

Un grupo amínico existente en B se protege



248724

convenientemente por interacción de un resto que se pueda disociar sin abrir el anillo, tal como, por ejemplo, el resto tosílico, tritílico, carbobenzozi, o trifluoroacetílico o un resto anilazo-carbобенzozi, tal como, por ejemplo el resto p-metoxi-fenilazo-carbобенzozi.

5.

Las sales del éster del ácido carbónico de pepturo empleadas como material inicial, que en el componente hidroxil muestran un sustituyente atrayente de electrones se pueden obtener por ejemplo, por reacción

10.

del pepturo N-trifenilmetílico con un éster de hidrógeno halogenado del correspondiente alcohol en presencia de una base orgánica terciaria y ulterior disociación del resto trifenilmetílico por tratamiento con ácido diluido, o por hidratación catalítica de un éster correspondiente del N-carbобенzozi-pepturo en presencia de un ácido.

15.

Las sales adecuadas para la reacción según la presente invención son especialmente las de los ácidos halogeno-hidrogénicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromo-hidrogénico, o de ácidos grasos halogenados, tales como el ácido trifluoroacético.

20.

Como agentes alcalinos para la reacción según el procedimiento se emplean por ejemplo bases inorgánicas, tales como los hidróxidos o carbonatos alcalinos, tal como sosa cáustica, potasa cáustica, carbonato sódico o bases orgánicas, preferentemente aminas terciarias, tal como piridina, trietilamina.

25.

El procedimiento se efectúa convenientemente en presencia de disolventes orgánicos, tales como formida dimetílico, acetomitrilo, dioxano, tetrahidrofurano o sus mezclas, en caso dado, también en presencia de agua.

30.

248724



El rendimiento se puede aumentar más mediante la adición de catalizadores ácidos, por ejemplo, ácido acético glacial o ácido sulfúrico a la sal del éster peptúrico.

- Los decapepturos cíclicos obtenibles según la presente invención poseen una buena eficacia antibiótica contra distintos organismos de ensayo. Si como método de ensayo se emplean series de dilución in vitro (potencias de diez) en caldo de glucosa, que se incubaron durante 24 horas a 37°, entonces se obtienen por ejemplo para
10. c-(L-valilo-L-leuilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolilo)₂.
 2 UCI las siguientes concentraciones aun restringentes:

	<u>Organismos de ensayo</u>	<u>Concentración res- trictante g/cm³</u>
	Staphylococcus aureus	10 ⁻⁵
	Streptococcus haemolyticus	10 ⁻⁵
15.	Streptococcus viridans	10 ⁻⁵
	Streptococcus faecalis	10 ⁻⁴
	Corynebacterium diptheriae	10 ⁻⁶
	Escherichia coli	10 ⁻⁴
	Salmonella typhosa	10 ⁻⁴
20.	Salmonella Schottmülleri	10 ⁻⁴
	Shigella Sonnei	10 ⁻⁴
	Pasteurella pestis	10 ⁻⁴
	Vibrio cholerae el Tor	10 ⁻⁴
	Bacillus megatherium	10 ⁻⁵
25.	Endomyces albicans (Soor)	10 ⁻⁴
	Candida vulgaris (Soor)	10 ⁻⁴



248724

Los decapepturos según la presente invención o sus sales se pueden emplear por lo tanto como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán los compuestos mencionados en mezcla con un material vehículo farmacéutico, orgánico o inorgánico, adecuado para la aplicación enteral, parental o local.

5. Como tales entran en consideración aquellas materias que no reaccionen con el nuevo compuesto, tal como por ejemplo gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquílicos, vaselinas, colestexina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, polvos, ungüentos, cremas, supositorios o en forma líquida

10. como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado, estarán esterilizados y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de estabilización, conservación, liofilización o emulsión. Pueden asimismo contener otras materias terapéuticamente valiosas.

20. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1.

25. Ciclo-(L-leucilo-L-leucilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolilo)₂.

430 mg de trifluoroacetato del éster p-nitro-bencílico de L-leucilo-L-leucilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina se disuelven en 0,5 ml de formamida dimetilica y 4 gotas de ácido acético glacial y en el transcurso de 45 horas se gotan en 85 ml de piridina a 55°.

30.

248724



3. A continuación se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía en una mezcla de 150 ml de metanol y 55 ml de agua en intercambios de iones fuertemente ácidos y fuertemente básicos. El producto (230 mg = 77%) se cromatografía en 7 g de óxido de aluminio y se lava con benceno y cloroformo. Cloroformo-éster acético eluyó 210 mg de nimidrina-sustancia negativa, que se limpia aún por distribución multiplicativa en el sistema tetracloroetano-metanol-agua (10:9:1). Se obtiene el ciclo-(L-leucilo-L-leucilo-L-leucilo-D-serilil-leucilo-L-prolilo)₂ del MP 132-134° C₁₄H₂₉O₁₀N₁₀. El trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de pentapepturo, empleado como potencial inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

15. a) Ubo-leu-leu-NH₂ (L-L)
 2 g de éster metílico de Ubo-L-leucilo-L-leucina (Ubo = carbobenzoxi) se calientan al reflujo con 10 ml de metanol abs. y 0,75 ml de hidrato de hidracina durante 2,5 horas. La solución clara se evapora en vacío y el residuo sólido se recristaliza de etanol-agua. Se obtienen 1,75 g (= 87%) de hidrazuro de carbobenzoxi-L-leucilo-L-leucina del MP 152-152,5°.

20. b) Ubo-leu-leu-leu-Fen-pro-OH₃ (L-L-L-D-L)
 395 mg de Ubo-leu-leu-NH₂ se disuelven en 4 ml de ácido acético glacial y 12 ml de ácido clorhídrico 0,5-N y a 0° se mezcla con 5 mg de nitrato sódico. El amino homólogo se recibe en éster acético y, como es usual, se reacciona con 400 mg de L-leu-Fen-pro-OH₃ (L-D-L) durante 2 días a 0°. La precipitación gelatinosa se disuelve en mucho éster acético, se lava con ácido



248724

- clorhidrico diluido y soluci6n de hidrogeno-carbonato s6dico. Despues de evaporar la fase 6ster-ac6tica seccada se cristaliza el residuo de etanol-agua; se obtienen 400 mg (52%) de 6ster est6rico de 6scarb6benzoxi-L-leucilo-L-leucilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina del RF 180-101^a, $[\alpha]_D^{23} = -39^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 1,25 en etanol).
5. c) ^{Leu-} L-L-L-L-leu-leu-leu-fen-pro-OCH₃ (L-L-L-D-L).
 9,87 g de 6ster met6lico 6scarb6benzoxi-pentapepturo (véase b) se hidrizan en 200 ml de metanol
10. y 15 ml de 6cido clorhidrico 1-N con 1 g de carb6n de paladio al 10 % e hidrogeno bajo presi6n atmosf6rica a temperatura de ambiente. Despues de recibirse la cantidad calculada de 300 ml de hidrogeno se filtra en vacio y se evapora. El producto es una espuma incolora (5,3 g = 62%) del hidrocloreuro del 6ster met6lico de L-leucilo-L-leucilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina.
15. d) L-L-L-L-leu-leu-leu-fen-pro-OCH₃ (L-L-L-D-L)
 1 g de hidrocloreuro del 6ster met6lico de pentapepturo (véase c) se disuelve en 10 ml de cloroformo
20. abs. y 0,55 ml de trietilamina. Despues de agregar 650 mg de trif6nilclorometano se deja reposar durante 18 horas a temperatura de ambiente. Despues de evaporar el disolvente se cromatografa con benzol en 6xido de aluminio. Despues de lavar el trif6nilclorometano y el trif6nilcarb6nol se eluye el 6ster met6lico del tritilo-pentapepturo con cloroformo y 6ster ac6tico. Se le obtiene en forma de una espuma amorfa (740 g = 56%)
25. e) L-L-L-L-leu-leu-leu-fen-pro-OH (L-L-L-D-L)
 740 mg de 6ster met6lico segun d) se saponifican
30. en 30 ml de dioxano, 6 ml de metanol y 17,2 ml de sosa

248724



cáustica 0,5-n a 37°. El ácido tritilo-L-leucilo-L-leucilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolínico se obtiene como espuma amorfa en un rendimiento de un 96 %.

f) H-leu-leu-leu-fen-pro-OC₆H₄NO₂ (L-L-L-D-L)

5. 700 mg de ácido tritilo-pentapepturo según e) se disuelven en 8 ml de piridina y se mezcla con 1,3 g de di-(p-nitrofenilo)-sulfito. Después de 15 horas se mezcla con solución cítrica fría como el ciclo, después de 1 1/2 horas se extrae a 0° con éster acético, se lava y se seca. El éster nitrofenílico del tritilo-pentapepturo se obtiene como resina (685 g = 86 %).

g) F₃C.COOH, H-leu-leu-leu-fen-pro-OC₆H₄NO₂ (L-L-L-D-L).

15. 685 mg de éster p-nitrofenílico de tritilo-pentapepturo según f) se disuelven en 14 ml de ácido trifluoroacético y a -5 hasta -10° se mezcla lentamente con 14 ml de agua. La solución se liofiliza y el residuo se frota con éster-petroléter 1:1. Se obtienen 430 mg de polvo marrón claro (=72%) del trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de pentapepturo.

EXEMPLO 2.

Ciclo-(valilo-tirosilo-leucilo-fenilalanilo-prolilo)₂
(L-L-L-D-L)₂

25. 1,1 g de trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de L-valilo-L-tirosilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina se disuelven en 22 ml de formamida dimetilica y 1 ml de ácido acético glacial y lentamente se gotea en 220 ml de piridina a 55°. Después de 4 1/2 horas ha terminado la adición. Después de otras 1 3/4 horas se evapora la solución en vacío. El residuo se disuelve en, caliente,

30.

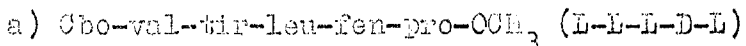


248724

en una mezcla de 250 ml de etanol y 100 ml de agua y se filtra a través de una columna calentada de intercambia-
dores de iones fuertemente ácida. La columna se lava
ulteriormente con otros 500 ml de la mezcla caliente.

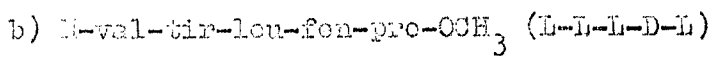
- 5. Los filtrados se evaporan en vacío y el residuo se frota con éster acético. 540 mg de polvo marrón claro (69 %). El producto demuestra ser papelcromáticamente unitario (Reacción Pauly) y es minidrin-negativo. El compuesto se reparte en mezcla tetraclorocarbono-cloroforno-metanol-agua 7:3:7:3 sobre 24 escalones (factor de división de
10. sustancia nitrofenol en este sistema = 19). Las frac-
ciones puras del ciclo-(valilo-tirosilo-leucilo-fenilala-
nilo-prolilo)₂ (L-L-L-D-L)₂ se cristalizan de etanol-agua (aglomerados redondos). F 191° C₅₈H₉₀O₁₂N₁₀·3H₂O.

15. El trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de pentapepturo, empleado como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:



20. 9,49 g de hidrazuro de Cbo-L-valilo-L-tirosina se transforman en el azuro con 90 ml de ácido acético glacial, 250 ml de ácido clorhídrico 0,5-n y 1,88 g nitrito sódico. Este se reacciona con 9 g de éster metílico de L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina en 200 ml de éster acético a 0°. Así se separa el éster metílico

25. de carbobenzoil-L-valilo-L-tirosilo-L-leucilo-D-fenilala-
nilo-L-prolina en forma cristalizada: 12,3 g (73 %),
PT. 214-215°, $[\alpha]_D^{28} = -59° \pm 4°$ (c = 1,04 en ácido acético glacial).



30. 11,4 g de Cbo-val-tir-leu-fen-pro-OCH₃



248724

(L-L-L-D-L) según a) se hidriza en 120 ml de metanol y 15 ml de ácido clorhídrico con 1 g de carbón de paladio al 10% a presión normal. Después de recibirse la cantidad calculada de hidrógeno se separa del catalizador y se evapora. El residuo se disuelve en éter hirviendo. Al enfriar cristaliza el éster metílico de pentapepturo, 9,35 g (= 94 %), PE 209-210°. El compuesto es, después del análisis, el éster de pentapepturo libre y no el hidrocloreuro.

5.

10.

c) T-val-tir-(P)-leu-fen-pro-OCH₃ (L-L-L-D-L)
 10,2 g de T-val-tir-leu-fen-pro-OCH₃ (L-L-L-D-L)

según b) y 5 ml de trietiloamina se disuelven en 100 ml de cloroformo abs. y se trata con 11 g de clorometano trifenílico. Después de agitar en ácido clorhídrico diluido y con agua se evapora. El residuo se disuelve y precipita varias veces de benzol-éter de petróleo.

15.

Rendimiento 93% de éster metílico de T-L-valilo-L-tirosilo-(P)-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina (T = trietilo-trifenilmetilo), F 129°, $[\alpha]_D^{23} = -47^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,11 en etanol).

20.

d) T-val-tir-(P)-leu-fen-pro-OH (L-L-L-D-L).
 600 mg de T-val-tir-(P)-leu-fen-pro-OCH₃

(L-L-L-D-L) según c) se disuelven en 24 ml de dioxano y 5 ml de metanol y se mezcla con 13,4 ml de metanol 0,5-n. Después de 3/4 hora a 37° ha terminado la saponificación. La solución se concentra por evaporación en vacío y se vierte sobre solución de ácido cítrico en exceso fría como el hielo. El ácido se extrae con éster acético, se filtra en benzol a través de una columna

25.

de floridina MKS y se precipita y disuelve de benzol-éter

30.

248724 17



de petróleo. N° 159^a. Rendimiento 95 % de tritilo-L-valilo-L-tirosilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina.

5. e) L-val-tir(L)-leu-fen-pro- $C_{15}H_{24}NO_2$ (L-L-L-D-L)
 1,56 g de ácido de ditritilo-pentapepturo según
 d) y 2,2 g de di-(1-nitro-fenilo)-sulfito se disuelven
 en 15 ml de piridina y se deja reposar durante
 5 horas. Después se agrega a 0^a solución de ácido cítrico
 en exceso y se extrae con éter acético. El extracto
 10. éter acético se lava con agua, se seca y evapora. El
 residuo solidifica al frostar con éter-éter de petróleo
 (1:1): 1,30 g (= 73 %) de éter p-nitrofenílico de
 ditritilo-pentapepturo.

15. f) D_3J-300^a , L-val-tir-leu-fen-pro- $C_{15}H_{24}NO_2$
 (L-L-L-D-L).
 1,47 g de éter p-nitrofenílico de ditritilo-
 pentapepturo según e) se disuelven en 30 ml de ácido
 trichloroacético y a -5 hasta -10^a se resaca lentamente,
 a 0^a, con 30 ml de agua, después se licofliza. El
 20. residuo se frosta con éter-éter de petróleo 1:1 y 1:2, así
 como con éter. Rolvo sólido, 1,0 g (= 97 %) de trichloro-
 acetato del éter p-nitrofenílico de L-valilo-L-tirosilo-
 L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina.

EXPERIMENTO 3.

25. Di-(1-nitro-fenilo)-L-leucilo-L-fenilalanilo-L-prolilo₂
2 H₂O (L-L-D-L)₂
 1,02 g de trichloroacetato de éter p-nitro-
 fenílico de di-(1-nitro-fenilo)-L-leucilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-
 L-prolina (L₂ = (p-nitro-fenilo-ace-carboxilo-oxi)
 30. se disuelven en 20 ml de Formolida dimetálica bajo

248724



- adición de 3 gotas de ácido acético glacial y la solución se gora en 2 horas, agitando, en 200 ml de piridina a 55°. Se sigue agitando aún durante 2 horas a 55°, después se evapora el disolvente en vacío. El residuo se disuelve en 150 ml de metanol y 40 ml de agua y después se filtra por columnas intercambiadoras de iones Merck I y III. Las columnas se lavan cuantitativamente con metanol-agua 2:1 y el filtrado se evapora en vacío hasta secar. El residuo se recristaliza en etanol-agua. Se obtienen
5. 500 mg = 54% de un producto microcristalino, el ciclo-
 (gli-(1E)-lis-leu-fen-pro)₂ (L-L-D-L). Después de recristalizar dos veces, la sustancia funde a 241-243°
10. 1,13 g de ciclo-(gli-(1E)-lis-leu-fen-pro)₂ (L-L-D-L) se mezclan con 4,2 ml de bromohidrógeno 4-n en ácido acético glacial y se calienta durante 1 hora a 40°. Después de 20 minutos empieza a cristallar el bromuro p-nortexi-feniloazo-bencílico. El ácido acético glacial se evapora en vacío y el residuo se reparte entre tetraclorocarbano, cloroformo 1:1 y agua. La fase acuosa se agita aun algunas veces con tetraclorocarbano-cloroformo 1:1, después se evapora en vacío hasta secar. El residuo se disuelve con algunas gotas de bromohidrógeno acuoso, se mezcla con acetona abs. con lo que cristaliza en agujitas blancas el
15. ciclo-(glicilo-lisilo-leucilo-fenilalanilo-prolilo)₂
 2 HBr (L-L-D-L)₂. Rendimiento 775 mg = 39% de la teoría.
 MF 199-200°.
- 20.
- 25.

Transformación en el hidrocloruro: El hidrobromuro se disuelve en metanol-agua 2:1 se filtra a través de intercambiadores de iones fuertemente básicos (Merck III) previamente tratados con sosa cáustica y

30.



248724

lavados hasta la reacción neutra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. Después de evaporar el disolvente se puede cristalizar el residuo de ácido clorhídrico 2-n y acetona. Arritas blancas PF 199-201^a $\frac{[\alpha]_D^{25,5}}{d} = -147 \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,01$ en ácido clorhídrico 1-n).

5.

El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

a) H^ε -p-metoxi-fenilo-azo-carbobenzoxi)-L-lisina (HZ-lisina)

10.

5 g de monohidrocloreuro de L-lisina se disuelven en 150 ml de agua y se hierve durante 2 horas con 7,5 g de carbonato cúprico básico. Se filtra caliente en vacío el filtrado se mezcla con 200 ml de acetona, se agregan 1,65 g de óxido de magnesio y, agitando, se disuelve en

15.

1 hora en 10 g de (ii)-cloruro de ácido carbónico del cloruro del éster p-metoxi-fenilo-azo-bencílico, y se gotea en 50 ml de acetona. Después de seguir agitando durante 2 horas se filtra en vacío el complejo de cobre, se lo lava con agua, etanol y éter. A continuación se

20.

suspende el complejo de cobre en 75 ml de ácido clorhídrico 2-n y se calienta durante 10 minutos a 60°. El color de la precipitación pasa de amarillo verdoso a amarillo dorado. Se filtra en vacío la HZ-lisina, se lava con agua y

25.

en vacío se seca a 50°. Rendimiento: 9,1 g = 30 % de la teoría, PF 242-243^a después de descomposición. El producto es de solución extremadamente difícil por lo que se sigue elaborando en bruto.

30.

b) Anhidrido H^ε -HZ-L-lisino-H^α -carboxílico
En una suspensión de 11,2 g de HZ-lisina en bruto según a) en 300 ml de tetrahidrofurano se introduce



248724

fosgeno durante 1 hora a 40°. Algo de material sin disolver se filtra en vacío y el disolvente se evapora totalmente en vacío. El residuo (9,84 g = 83% de la teoría) se compone del anhídrido N^α-carbónico de la N^ε-NZ-L-lisina de difícil solución. Este se sigue elaborando en bruto.

5. c) Hidrocloruro del éster metílico de la N^ε-NZ-L-lisina

9,84 g de anhídrido de N^α-carbónico en bruto según b) se licueven con 17 ml de metanol abs. y 30 ml de ácido clorhídrico 1,5-n en metanol durante 5 minutos.

10. Así se disuelve totalmente el anhídrido carbónico. El disolvente se evapora en vacío, el residuo se disuelve en metanol abs. y se mezcla con éter abs. Al rascar empieza a cristalizar el hidrocloruro del éster. Para el análisis se vuelve a recristalizar en forma idéntica.

15. Rendimiento: 7,1 g = 68% de la teoría del hidrocloruro del éster metílico de la N^ε-NZ-L-lisina. PF 24-1° después de descomposición.

20. d) Tritilo-gli-(NZ)-lis-OCH₃ (L)

7,0 g de hidrocloruro del éster metílico de la NZ-lisina se mezclan con 11 ml de tetrahidrofurano, 4,7 ml de tritiloamina, 5,35 g de éster cianometílico de tritilo-glicina y 1 ml de ácido acético glacial y se agita durante 3 días a temperatura de ambiente. A continuación se agrega 1 ml de agua y se sigue agitando durante 1 hora. La mezcla se recibe en 300 ml de éster acético y se lava con agua, hidrogenocarbonato sódico y solución de ácido cítrico. Después de secar el disolvente se evapora en vacío hasta secar. La resina roja obtenida

25.

30. se disuelve en éster acético y se filtra a través de una



248724

columna de óxido de aluminio. Después de evaporar el disolvente quedan 9,2 g de resina = 84 % de la teoría del éster metílico de la tritilo-glicilo-(MZ)-L-lisina. No se logra cristalizar este producto.

5. e) Tritilo-gli-(MZ)-lis- H_2NCH_2 (I)
9,2 g de tritilo-gli-(MZ)-lis- OCH_3 según d) se disuelven en caliente en 47 ml de metanol, se mezcla con 1,65 ml de hidrato de hidracina y se hierve al reflujo durante 2 horas. Después se evapora en vacío hasta secar,
10. el residuo se disuelve en tetraclorocarbono caliente y se deja cristalizar la hidracida. Rendimiento: 5,3 g = 58 % de hidracida de la tritilo-glicilo-(MZ)-L-lisina. Se recrystaliza de benzol-tetraclorocarbono (agujas finas amarillas), MP 154-155°.
15. f) Tritilo-gli-(MZ)-lis-leu-fen-pro- OCH_3 (L-D-D-L)
1,12 g de trit-gli-(MZ)-lis- H_2NCH_2 según e) se disuelve a -10° en una mezcla de 11 ml de ácido acético glacial y 7,7 ml de ácido clorhídrico 1-n. Se le agregan 10 ml de agua de hielo, después una solución de 130 mg
20. de nitrito sódico en agua. El azuro se precipita solidamente. Se agregan aún 10 ml de agua de hielo, se deja reposar 5 minutos en la mezcla de hielo-cloruro sódico, después se filtra el azuro en vacío y se lava neutral con agua de hielo. El azuro húmedo se disuelve a -10°
25. en éster acético y la solución éster acética, después de lavar con solución de sal común saturado, se seca brevemente. Después se filtra la solución de éster acético de L-leu-fen-pro- OCH_3 (obtenida de 660 mg de MCl-L-leu-fen-pro- OCH_3) fría como el hielo. Después
30. de reposar durante 2 días a -5° se deja reposar aún

248724



durante la noche a temperatura de ambiente, después se
 eruma la solución éster acética con solución de ácido
 cítrico y solución de hidrógeno carbónico sólido, se
 lava hasta la reacción neutra, se seca y el éster acético
 se evapora totalmente en vacío. El residuo se disuelve
 en etanol-agua (9:1) ($\gamma:\gamma$) se filtra a través de una
 columna de óxido de aluminio y se lava con la escala.
 El filtrado se evapora y se seca. Rendimiento: 1,4 g =
 84 % de la teoría de éster metílico de triptilo-glicilo-
 (1Z)-L-lisilo-L-leucilo-D-fenil-alanilo-L-prolina; naranja
 amarillo, espesa sólida. No se puede cristalizar. Para
 la limpieza total se somete una prueba a la distribución
 Janig a través de 42 escalones en tetraclorocarbono-
 etanol-agua 10:9:1. Las fracciones 4 - 12 son puras
 y pasan al análisis. Después este material cristaliza.

g) triptilo-gli-(1Z)-lis-leu-fen-pro-OH (L-L-D-L)
 1,16 g de tript-gli-(1Z)-lis-leu-fen-pro-OH₃
 según F) se disuelve en una mezcla de 35 ml de dioxano
 y 5 ml de etanol, se mezcla con 4,2 ml de sosa cáustica
 0,5-n y se deja reposar durante 1 1/4 hora a temperatura
 de ambiente. La solución se estrecha todo lo posible
 en vacío, el residuo se mezcla con agua fría como hielo,
 con lo que se precipita la sal sódica. Al acidificar
 con solución de ácido cítrico se obtiene una precipita-
 ción fina. Esta se disuelve en éster acético, la solución
 éster acética se lava hasta la reacción neutra, se
 se seca y se evapora en vacío hasta secar. Rendimiento:
 1,13 g = 99 % de triptilo-glicilo-(1Z)-L-lisilo-L-leucilo-
 D-fenilalanilo-L-prolina.

h) triptilo-gli-(1Z)-lis-leu-fen-pro-OH₅H₄-CO₂

5.

10.

15.

20.

25.

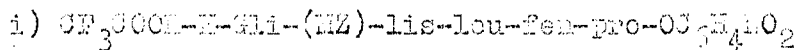
30.



248724

(p) (L-L-D-L).

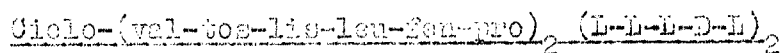
5. 1,13 g de trit-gli-(H₂)-lis-leu-fen-pro-OR según g) se disuelve en 11 ml de piridina, se mezcla con 1,7 g de di-(nitrofenilo)-sulfato y se deja reposar durante 2 días a temperatura de ambiente. La piridina se evapora parcialmente en vacío, después se agrega agua de hidrilo y se acidifica con ácido cítrico. Para la descomposición del sulfato en exceso se deja reposar durante 1 hora a 0°, después se extrae con éter acetico y éste se lava hasta la reacción neutra. Después de secar se evapora la solución y el residuo se frota con éter-éter de petróleo 1:2 y 1:1, hasta que se haya retirado todo el nitrofenol. quedan 1,19 g = 94 % de polvo orange amarillo que representa el éster p-nitrofenílico de la
10. tritilo-glicilo-(H₂)-L-lisilo-D-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina.
- 15.



(p) (L-L-D-L-L)

20. 1,19 g de trit-gli-(H₂)-lis-leu-fen-pro- $O_3C_5H_4NO_2$ (L-L-D-L) según h) se disuelven en 24 ml de ácido trifluoroacético y a -5 hasta -10° se mezcla lentamente agitando con 24 ml de agua. Después de 15 minutos a 0° se liofiliza y el residuo, el trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de tritilo-pentapepturo
25. se frota bien con éter-éter de petróleo. Rendimiento 1,02 g 95 % de polvo amarillo.

EXEMPLO 4.



30. A) 450 mg de trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de L-valilo-H^E-tos-lisilo-L-leucilo-D-



248724

- β-alanil-L-prolina (tos = tosilato = p-toluenosulfonilo) se disuelven en 9,2 ml de formamida dimetilica, se agregan 10 gotas de ácido acético glacial y en 4 horas se gotean, agitando, a 55° en 92 ml de piridina. A continuación se sigue agitando aún durante 2 horas a igual temperatura, después se evapora el disolvente en vacío hasta secar.
5. El residuo se disuelve en 100 ml de metanol-isopropanol-agua, se filtra a través de un intercambiador de iones fuertemente ácido y fuertemente básico tratado previamente en forma correspondiente (Merck I y III) y se lava ulteriormente con 400 ml de la misma mezcla. El filtrado se evapora en vacío hasta secar y el residuo se cristaliza de metanol agua. Se obtienen 138 mg de producto en bruto = 34 %, esta sustancia se somete a una distribución de 43 escalones entre tetraclorocarbano-metanol-agua 10:9:1. Las fracciones puras de ciclo-(val-tos-lis-leu-fen-pro)₂ (D-D-L-D-L)₂ pesan 65,5 mg = 21 % de la teoría, cifra de distribución = 0,58. De metanol-agua cristaliza el ciclodecapepturo en prismas blancos.
10. PP 267-269^a después de descomposición. Secado durante 3 horas, 110°, 10⁻² mm sobre pentóxido de fósforo.
15. B) 420 mg de C₁₃H₁₄N₂O₄ de CT₃COO-L-val-tos-lis-leu-fen-pro-OS₂H₄NO₂, disueltos en 8 ml de formamida dimetilica bajo adición de 10 gotas de solución se gotean agitando a 55° en cinco horas en 84 ml de piridina. Se sigue agitando durante 2 horas, después se evapora totalmente el disolvente en vacío y el residuo se disuelve en 150 ml de metanol-isopropanol-agua 1:1:1. Esta solución se filtra como descrito bajo A) a través de los intercambiadores de iones y se lava con 200 ml de mezcla. El residuo,
- 20.
- 25.
- 30.



248724

- después de evaporar el disolvente, da, después de recrystalizar de metanol-agua, 70 mg de producto en bruto. De la lejía madre se pueden obtener aún, después de cromatografía en óxido de aluminio, elución con cloroforno y recrystalización de metanol-agua, 15 mg de sustancia.
5. Rendimiento en bruto: 27 %. Este producto se reparte a través de 30 escalones entre tetraclorocarbono-metanol-agua 10:9:1. Coeficiente de distribución: 0,65. Las fracciones puras pesan 70 mg = 23 % de la teoría. P_T 253² después de descomposición $\int \alpha \sqrt{D}^{22} = -225; -227^2 \pm 4^2$ (c = 0,622 en ácido acético glacial). El producto es idéntico al obtenido bajo A).
- 10.

- 100 g de ciclo-(val-tos-lis-leu-fen-pro)₂ se vierten en 100 ml de amoníaco líquido destilado sobre sodio y se mezcla con sodio hasta que el tinte azul sea constante. Consumo unos 120 mg. La mezcla se mezcla bajo destrucción del sodio y transformación en el hidrocloreuro con 500 mg de cloruro amónico, se deja evaporar el amoníaco y el residuo se extrae a 30-40°. El residuo se frota con poco ácido clorhídrico 1-n, la precipitación sólida se filtra en vacío y se lava con ácido clorhídrico 1-n. El rendimiento es, después de secar en alto vacío a 70°, de 33mg de ciclo-(val-lis-leu-fen-pro)₂, 2 HCl, 1H₂O (L-L-L-D-L) del P_T > 250°. El coeficiente de distribución es 1,05. Sistema cloroforno-metanol-ácido clorhídrico 0,01-n 10:7:3 (Vol.).
- 15.
- 20.
- 25.

El trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de pentapepturo, empleado como material inicial, se puede obtener de la siguiente manera:

30. a) Hidrocloreuro del éster metílico de N^E-p-



248724

- toluolsulfonilo-L-lisina 23 g de N^ε-toluolsulfonilo-L-lisina [R.Koeske, F.W.J.Stewart, R.J.Stedman y V. du Vigneaud, J. Amer. Chem. Soc. Tomo 78, pág. 5884 (1956)]
5. se disuelven en 550 ml de metanol abs. y esta solución se satura, agitando y enfriando con hielo-sal común, con gas de ácido clorhídrico. Después de reposar durante una hora a temperatura de ambiente se evapora el metanol en vacío. Todo el proceso se repite de nuevo. El hidrocloreuro del éster en bruto obtenido se recristaliza de
10. etanol abs. + éter y funde entonces a 135°. Rendimiento: 25 g = 97 % de la teoría.
- b) Éster metílico de Obo-L-valilo-N^ε-tosilo-L-lisina.
15. A una mezcla de 1 g de Obo-L-valina, 1,4 g de hidrocloreuro del éster metílico de N^ε-tosilo-L-lisina según a), 2,2 ml de trietilamina y 20 ml de tetrahidrofurano se gotean agitando a -5° en aprox. 1 hora 0,74 ml de oxicloruro de fósforo en 3 ml de tetrahidrofurano. A
20. continuación se agita aún durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo, después se destruye el oxicloruro de fósforo en exceso con poca agua y el tetrahidrofurano se evapora en vacío. El residuo se disuelve en éster acético y agua y la solución éster acética se lava aún con ácido clorhídrico 2-n y solución de hidrógenocarbonato sódico. Después
25. de secar la solución éster acética sobre sulfato sódico se evapora hasta secar y el residuo se recristaliza de acetona éter. El rendimiento es de 1,81 g = 33 % de éster metílico de Obo-L-valilo-N^ε-tos-L-lisina. FF 130°
- $\alpha_D^{18} = -3^\circ + 4^\circ$ (c = 0,958 en ácido acético). El mismo
30. producto se obtiene de éster p-nitrobenílico de Obo-valina

248724



e hidrocloreto del éster metílico de N^ε-tosilo-lisina. El rendimiento es en este caso de 57 % de la teoría.

c) Hidrazuro de Obo-L-valilo-N^ε-tos-L-lisina

10 g de éster metílico de Obo-L-valilo-N^ε-tos-

5. L-lisina según b) se hierven al reflujo con 100 ml de etanol abs. y 2,5 ml de hidrato hidracínico durante 40 horas. Así se disuelve el éster metílico y después de poco tiempo empieza a precipitarse el hidrazuro. Éste se filtra en vacío y se lava con éter. Se obtienen

10. 7 g = 70 % de la teoría de hidrazuro de Obo-L-valilo-N^ε-tos-L-lisina. FF 2092. De la lejía madre se obtiene aún, mezclando con agua, 19 % de éster metílico sin variar.

d) Obo-val-tos-lis-leu-fen-pro-OCH₃ (L-L-L-D-L)

15. De 1,56 g de H₂N-L-leu-fen-pro-OCH₃ se prepara con ayuda de metilato sódico el pepturo libre y éste se disuelve en éster acético.

20. 2 g de Obo-val-tos-lis-NH₂ se disuelven en una mezcla de 24 ml de ácido acético glacial, 35 ml de ácido clorhídrico 1-n y 35 ml de agua. Esta solución se enfría

a -10° y de una sola vez se mezcla con solución concentrada de 300 mg de hidrato sódico. El negro obtenido se filtra inmediatamente en vacío, se lava 3 veces con agua

de hielo, después se disuelve en éster acético a -10°, se seca sobre sulfato sódico y se introduce filtrando

25. en la solución de éster acético del tripepturo arriba mencionado. La mezcla se deja reposar durante 7 días a 0°. Después de 1 - 2 días empieza a cristalizar el éster

30. metílico del N^α-carbobenzocil-N^ε-tosilo-pentapepturo en agujitas blancas. Estas se filtran en vacío y se lavan con éter. Se obtiene en 1,51 g = 55 % de la teoría del

248724



PF 208-208,5°. $[\alpha]_D^{23} = -47, -48^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,055 en ácido acético glacial).

5. La lejía madre éster acética se lava con ácido clorhídrico 2-n y solución de hidrogenocarbonato sódico y después de secar se evapora totalmente. El residuo da, después de recristalizar de etanol-agua, aún 500 mg de éster de pentapopturo = 15% de la teoría. El punto de fusión es, a pesar de volver a recristalizar, solo de 142-145°. Se muestra que están presentes varias modificaciones, pues el producto de fusión más bajo funde, después de injectar con producto de punto de fusión más alto, también a 203°. El análisis concuerda también con el producto de fusión más baja. $[\alpha]_D^{23} = -48, -49^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,146 en ácido acético).

15. e) HCl-L-Val-tos-lis-leu-fen-pro- COH_3 (L-L-L-D-L)
 3,6 g de Obo-val-tos-lys-leu-fen-pro- COH_3 según d) se disuelven en 40 ml de ácido acético glacial y 3 ml de ácido clorhídrico 1-n y se hidriza en presencia de 300 mg de carbón de paladio al 30%. Después de 3 horas se filtra en vacío del catalizador, el filtrado se evapora totalmente hasta secar y el residuo se evapora aún tres veces con etanol abs. El rendimiento es de 3,15 g = 98% de la teoría de hidrocloreuro del éster de H^e -tosilo-pentapopturo. Para el análisis se precipita de etanol abs.-éster. PF 140°.

20. f) L-val-tos-lis-leu-fen-pro- COH_3 (L-L-L-D-L)
 2,93 g de HCl-L-val-tos-lis-leu-fen-pro- COH_3 según e) se disuelven en 11 ml de cloroformo abs. y 1,47 ml de trietiloamina, a 0° se mezcla con 1,47 g de trifenil-clorometano y se deja reposar durante 6 horas a temperatura

248724¹⁷



de ambiente. El cloroformo se evapora entonces totalmente hasta secar y el residuo se frota nuevamente con éter-éter de petróleo 1:2 y 1:1 y finalmente con agua. El residuo, el éster acético del D^α-trilito-L^ε-tosilo-pentapepturo, pesa, después de secar, 3,83 g = 104 % de la teoría. El producto se disuelve y precipita de éster acético-éter-éter de petróleo. FF 111^o. $[\alpha]_D^{24} = -27; -28^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,9795 en metanol).

g) D-val-tos-lis-leu-fen-pro-OH (L-L-L-D-L)

10. 3,83 g de D-val-tos-lis-leu-fen-pro-OH₃ según f) se disuelven en 55 ml de metanol, se mezcla con 7,7 ml de sosa cáustica 1-n y se calienta durante 2 horas a 35^o. El metanol, se evapora en vacío hasta que se forme enturbiamiento. Esta solución alcalina se mezcla a 0^o

15. con solución de ácido cítrico en exceso, el ácido precipitado se filtra en vacío y se lava. El rendimiento es de 3,5 g = 93 % de la teoría de trilito-L-valilo-tosilo-L-lisilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolina. Para el análisis se disuelve y precipita el producto de benzol-éter-éter de petróleo. FF 138^o $[\alpha]_D^{22} = 34; -35^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1,4 en metanol).

h) D-val-tos-lis-leu-fen-pro-OC₆H₄NO₂ p (L-L-L-D-L)

25. 1,15 g de D-val-tos-lis-leu-fen-pro-OH según g) en 3 ml de piridina se mezclan con 1,9 g de di-(p-nitro-fenilo)-sulfito y se deja reposar durante aprox. 1 día a temperatura de ambiente. La mezcla se mezcla entonces con solución de ácido cítrico en exceso y se deja reposar durante 1 hora a 0^o. La precipitación se disuelve en éster acético, esta solución se lava con solución de ácido cítrico y, después de secar, se evapora el disolvente.

30.

2487241 ABR



5. El residuo se frota bien con éter-éter de petróleo 1:2, 1:1 y 2:1, con lo que solidifica. El rendimiento es de 1,21 g = 93% de la teoría de éster p-nitrofenílico de H^{α} -trifluoro- H^{β} -tosilo-pentapepturo. La verificación de contenido espectroscópica da una pureza del 95,5% (medido en una solución de etanol 1-n sosa cáustica 1:1)

i) $\text{CF}_3\text{COOH-H-val-tos-lis-leu-fen-pro-OC}_5\text{H}_4\text{NO}_2$ p (L-L-L-D-L)

10. 2,33 g de L-val-tos-lis-leu-fen-pro- $\text{OC}_5\text{H}_4\text{NO}_2$ según b) disueltos en 45 ml de ácido trifluoroacético se mezclan lentamente a -5 hasta -10° con 45 ml de agua. Se precipita así el carbícol trifenílico. La mezcla se deja reposar aun durante 15 minutos a 0° , después se congela en acetona-hielo seco y se seca en alto vacío.

15. El residuo se frota con éter-éter de petróleo 1:2, 1:1 y éter con lo que solidifica inmediatamente. Rendimiento: 2,03 g = 98% de trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de pentapepturo.

j) $\text{H-(Val-tos-lis-leu-fen-pro)}_2\text{-OCH}_3$ (L-L-L-D-L)₂

20. 1 g de $\text{HCl-H-val-tos-lis-leu-fen-pro-OCH}_3$ según e) se suspende en 15 ml de éster acético, se mezcla con 2 ml de trietilamina, con lo que se separa inmediatamente el hidrócloruro trietilamínico. Esto se filtra en vacío, el filtrado se evapora hasta secar y el residuo

25. se disuelve en acetonitrilo. A esta solución se le agrega 1 g de L-val-tos-lis-leu-fen-pro-OH y 240 mg de dioxiloxiloxi-carbodiimida y se deja reposar 1 día a temperatura de ambiente. La reducida precipitación obtenida se filtra en vacío, el filtrado se evapora hasta secar,

30. el residuo se disuelve en éster acético y se agita con

- 248724 17



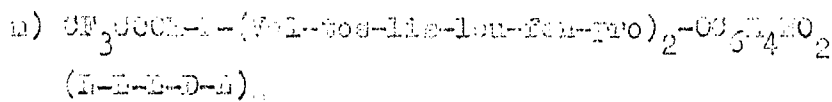
- ácido clorhídrico diluido, frío como el hielo. La solución
éster acética se evapora totalmente después de secar. El
residuo (2,2 g) se cromatografía en 22 g de óxido de
aluminio de actividad III. Con 110 ml de cloroformo y
110 ml de cloroformo-éster acético 1:1 se eluyen 1,57
g de éster metílico de tritilo-decapepturo = 95 % de la
teoría. Para el análisis se disuelve y precipita de benzol-
éster de petróleo. $[\alpha]_D^{23} = -43; -49 \pm 4$
(c = 0,855 en metanol).
5. k) 2-(val-tos-lis-leu-fen-pro)₂-OH (L-L-L-D-L)₂
500 mg de éster metílico de tritilo-decapepturo
según j) se disuelven en 15 ml de dioxano y 2 ml de metanol,
se mezcla con 5,7 ml de sosa cáustica 0,5-n y se calienta
durante 1 3/4 de horas a 37°. La solución se concentra
por evaporación hasta que enturbie fuertemente y después
se vierte sobre solución de ácido cítrico en exceso, frío
como el hielo. Se obtienen 435 mg de tritilo-decapepturo
= 88 % de la teoría. El producto se disuelve y precipita
de éster acético-éster de petróleo y funde entonces a
137-130°. $[\alpha]_D^{22} = -61; -62 \pm 4$ (c = 1,119 en metanol)
10. l) 1-(val-tos-lis-leu-fen-pro)₂-CO₆H₄NO₂p
(L-L-L-D-L)₂
490 mg de tritilo-decapepturo según k), disueltos
en 1,5 ml de piridina y 450 mg de di-(p-nitrofenilo)-
sulfato se dejan reposar durante 24 horas a temperatura
de ambiente. La mezcla se mezcla a 0° con solución de
ácido cítrico en exceso, se deja reposar durante 30
minutos, después se extrae con éster acético y esta
solución se lava con solución de ácido cítrico. Después
de secar sobre sulfato sólido se evapora totalmente el
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

248724



disolvente y el residuo se frota con éter-éter de petróleo 1:2 y 1:1 hasta que solidifique. El residuo se asocia a 555 mg = 102 % de éster p-nitrofenílico de tritilo-decapepturo; este producto se sigue elevando directamente.

5.



530 mg de éster p-nitrofenílico de E-decapepturo, disuelto en 10 ml de ácido trifluoroacético se mezcla a -5 hasta -10° con 10 ml de agua. Después de unos 15 minutos se congela la mezcla en acetona-dioxano y se seca en alto vacío. El residuo solidifica inmediatamente al frotar con éter-éter de petróleo 1:2, 1:1 y éter. El rendimiento es de 540 mg = 93 % de trifluoroacetato del éster p-nitrofenílico de decapepturo.

10.

15.

RECOMENDACIONES

Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son puramente de carácter de detalle y que no se altera su principio fundamental. También se hace constar que el invento, corresponde a los patentes ya citadas en orden con fechas y números siguientes: 29 de abril 1938, nº 55929 y 10 de marzo de 1939, nº 70616, haciéndose por lo tanto a los beneficios que como son los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos decapepturos cíclicos"; caracterizándose por lo siguiente:

20.

25.

30.

1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos

248724



5. descriptores cíclicos y una única de adición de ácido, caracterizado porque una sal de adición de ácido del éster del ácido carbónico de A-L-D-leucilo-D-fenilo-alanilo-L-prolina, donde A está por el resto de un ácido L- α -amínico de la fórmula $\text{R}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, donde R¹ significa hidrógeno o un resto alquílico bajo con 1-5 átomos de carbono y B representa el resto de un ácido L- α -amínico natural, que contiene 2-9 átomos de carbono y, siempre que tenga un otro grupo funcional, posea por lo menos 5 átomos de carbono o del éster de descriptura, que muestra los veces la misma secuencia de ácido amínico, en cuyos ésteres un grupo amínico anterior existente en B está protegido y que en el componente hidroxil muestran un sustituyente atrayente de electrones, se trata con agentes básicos y entonces los grupos amínicos protegidos se transforman en los grupos amínicos libres y, si se desea, los compuestos obtenidos se transforman en sus sales de adición de sal.
- 10.
- 15.
20. 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un segundo grupo amínico existente en B está protegido por un resto p-nitro-fenilo-ascorbobenzoni.
25. 3^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se parte de éster peptídico de la secuencia del ácido amínico mencionado, donde A está por L-valina.
30. 4^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1 y 2, caracterizado porque se parte de un éster peptídico de la secuencia del ácido amínico mencionado, donde A está

248724



por glicina.

5.
5^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se parte de un éster peptídico de la secuencia del ácido amínico mencionado, donde A está por L-leucina.

6^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se parte de un éster peptídico de la secuencia del ácido amínico mencionado, donde B está por L-lisina.

10.
7^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se parte de éster peptídico de la secuencia del ácido amínico mencionado donde B está por L-leucina.

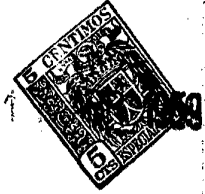
15.
8^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se parte de un éster peptídico de la secuencia del ácido amínico mencionado, donde B está por L-tirosina.

20.
9^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque se parte de una sal de un éster L-valilo-L-lisilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolínico.

10^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se parte de una sal de un éster glicilo-L-lisilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolínico.

25.
11^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se parte de una sal del éster L-valilo-L-tirosilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolínico.

30.
12^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de una sal de un éster L-leucilo-L-leucilo-L-leucilo-D-fenilalanilo-L-prolínico.



248724

13ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos
desepturos cíclicos; tal y como queda sustancialmente
descrito en la presente memoria que consta de treinta
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

17 ABR. 1959

UNA SOLA HOJA ANCHILLA.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI
P.P.