



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 1474/I-Spain.

Memoria Descriptiva **349560**
sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS
DIPEPTIDOS DE ESTERES ALQUILICOS DEL ACIDO
ASPARTICO".

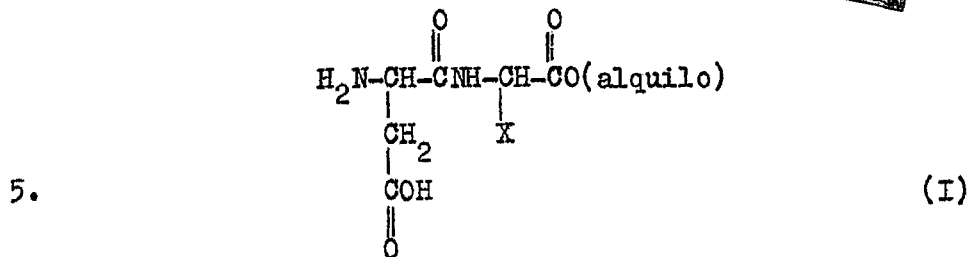
Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana,
residente en : P.O. Box 5110, CHICAGO,
ILLINOIS, 60680, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con
nuevos ésteres alquílicos dipéptidos del ácido
aspártico y con un procedimiento para su prepara-
ción. Más particularmente, los compuestos prepara-
dos mediante esta invención tienen la siguiente

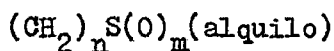
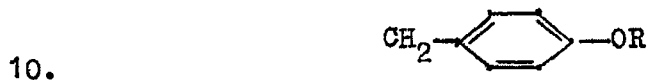
5.



fórmula general:



en la que X es el radical



o alquilo

20. siendo R hidrógeno o un radical alquilo, m el número entero 0 o 2, n el número entero positivo 1 o 2 y Hal cloro, bromo, flúor o yodo.

25. Los radicales alquilos simbolizados en la anterior fórmula estructural y más adelante descritos, contienen de 1 a 7 átomos de carbono inclusive y están tipificados por los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y sus isómeros de cadena ramificada.

Los derivados dipéptidos de la presente invención, comparten la sorprendente y completamente inesperada propiedad de poseer un sabor dulce.



- Esta propiedad es útil como resultado de la posibilidad de que estos derivados comuniquen su dulzor a una variedad de productos alimenticios. Ejemplos de tales productos alimenticios son las frutas, vegetales, jugos, productos cárnicos, tales como jamón y tocino, productos lácteos edulcorados, productos del huevo, aderezos para ensaladas, helados y sorbetes, gelatinas, glaseados, jarabes, mezclas para tortas y bebidas tales como refrescos carbonatados y vinos.
- 5.
- 10.

Mediante la siguiente preparación se muestra un ejemplo de una típica soda de naranja edulcorada:

- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Se prepara una provisión de jarabe para embotellarse, mezclando 5,5 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 50% con 150 ml de agua, disolviendo 2 g de éster metílico de L-apartil-L-tirosina en dicha solución, añadiendo sucesivamente 7,02 ml de la base aromática anaranjada fabricada por A.E. Illes Company, de Dallas (Texas), denominada Fo-78, y 2,7 g de benzoato sódico y diluyendo esta mezcla a 200 ml con agua. Se transfieren muestras de 29,5 ml de dicho jarabe para embotellarse a frascos de 177 ml y se agregan 110 ml de agua fría del grifo a cada frasco. Luego se añaden a cada uno de éstos 42 ml de agua fría de embotellar cargada (5 volúmenes de dióxido de carbono) para efectuar la carbonatación. Se tapa cada frasco y se mezcla el contenido.
- Una comparación de estas últimas muestras

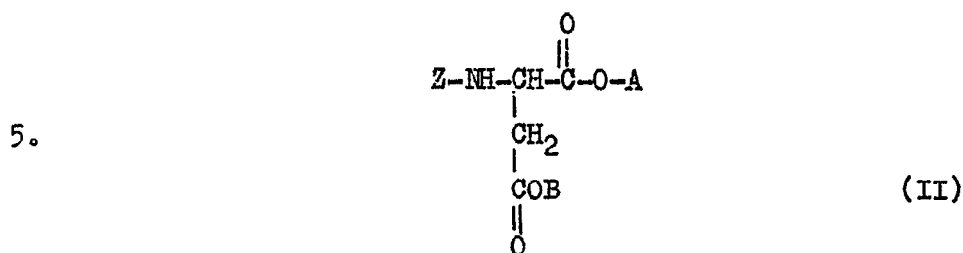


con soda de naranja que contiene una cantidad de sacarosa 50 veces mayor que el citado derivado dipéptido no revela ninguna diferencia apreciable de dulzor.

5. Los presentes agentes edulcorantes dipéptidos son sustancias estables y solubles en agua que pueden utilizarse en una variedad de formas físicas, por ejemplo, como polvos, tabletas, jarabes, etc. También pueden usarse vehículos líquidos o sólidos, tales como agua, glicerol, almidón, sorbitol, sal, ácido cítrico y otras sustancias atóxicas adecuadas.
10. Se ha determinado que la propiedad del dulzor resulta afectada por la estereoquímica de las unidades individuales de aminoácido que comprenden la estructura dipéptida. Los isómeros L-L, por ejemplo, el éster metílico de L-aspartil-L-tirosina, son especialmente dulces. Es, pues, evidente que las mezclas que contienen los isómeros L-L, es decir, DL-DL, L-DL o DL-L, comparten también esa propiedad.
15. Los agentes edulcorantes de la presente invención, son particularmente útiles para los diabéticos como sustitutivos del azúcar. Además, carecen del desagradable resabio mostrado por tales edulcorantes sintéticos como la sacarina y el ciclamato. La ausencia de propiedades tóxicas resulta de su derivación de fuentes naturales, es decir, los aminoácidos naturales utilizados por el organismo animal en la producción de proteínas esenciales.
20. Los nuevos compuestos de fórmula (I) se
- 25.
- 30.



producen convenientemente mediante contacto de un derivado del ácido L-aspartico de fórmula:

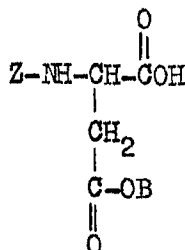


10. en la que Z es un grupo protector amino, tal como la función tritilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o alcoxi carbonilo, B es un radical alquilo o bencilo que forma una mitad éster protectora y A es un radical p-nitrofenilo o alcoxicarbonilo que forma una función oxigenada lábil, con un adecuado éster aminoácido.
15. Luego se separan los grupos protectores por medios adecuados, de la porción de ácido aspártico del producto intermedio resultante. Cuando el grupo amino es protegido por una función benciloxicarbonilo y el grupo beta-carbonilo por una mitad de éster bencilo,
20. la hidrogenación catalítica es un método preferido para una separación efectiva. El tiempo y la temperatura no son factores críticos, sino que, como resultará evidente para un experto en el arte, dependen del disolvente particular empleado. La presión
25. no es crítica, pero las reacciones se llevan a cabo convenientemente a presión atmosférica o ligeramente superior.

30. El citado procedimiento está específicamente ilustrado por la reacción del diéster α -p-nitrofenilo, β -bencilo del ácido N-benciloxicarbonil-



5. -L-aspartico (descrito por S. Guttman, Helv. Chim. Acta, 44 721 (1961) con éster metílico de L-tirosina para producir el éster metílico de β -bencilo N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-tirosina, que es hidrogenolizado en ácido acético acuoso, utilizando catalizador de negro de paladio, para producir el éster metílico de L-aspartil-L-tirosina.
10. Los presentes dipéptidos caracterizados por un grupo sulfona se obtienen mediante reacción del derivado de ácido aspártico protegido con el particular éster aminoácido que contenga el grupo sulfona. Estas últimas sustancias son convenientemente producidas mediante esterificación de las correspondientes sulfonas aminoácidas. Por ejemplo,
15. la L-metionin-sulfona es convertida en su hidrocloruro éster metílico por reacción con una solución de cloruro de tionilo en metanol. El éster libre se deja reaccionar con el citado diéster α -p-nitrofenilo, β -bencilo del ácido N-benciloxicarbonil-L-
20. aspártico para producir el éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-metionin-sulfona, que es hidrogenolizada con paladio para producir el éster metílico de L-aspartil-L-metionin-sulfona.
25. Como variante, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante contacto de un compuesto de fórmula general:



(III)

5. son en la que Z y B como anteriormente se definen, con un adecuado éster amino en presencia de un adecuado agente deshidratante y ulterior separación de los grupos protectores por medios adecuados. Agentes deshidratantes especialmente preferidos incluyen alquilaminoacetilenos y preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida. Cuando el grupo amino es protegido por una función benciloxycarbonilo y el grupo β -carboxi por una mitad éster bencilico, la hidrogenación catalítica constituye un método preferido para una separación efectiva. El tiempo y la temperatura no son factores críticos, sino que, como resultará evidente para un experto en la materia, dependen del disolvente particular empleado. La presión no es crítica; sin embargo, las reacciones se llevan a cabo convenientemente a presión atmosférica o ligeramente superior. Así, cuando se hace reaccionar el éster β -bencilico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspartico con el éster metílico de L-tirosina en presencia de dicitclohexilcarbodiimida, se produce el éster metílico de β -bencil-N-benciloxycarbonil-L-aspartil-L-tirosina, que es luego hidrogenolizado en ácido acético acuoso, utilizando catalizador de negro de paladio, para producir el éster metílico de L-aspartil-L-tirosina.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar adicionalmente la presente invención, sin carácter limitativo. En estos ejemplos, las temperaturas se indican en grados centígrados y las cantidades de materiales en partes en peso, salvo indicación en contrario. Los dobles puntos de fusión observados en el caso de los ésteres dipéptidos resultan de una ciclización catalizada por calor de estas sustancias para producir las correspondientes dicetopiperazinas.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 1 -

- Se almacena a unos 65° durante 24 horas, aproximadamente, una mezcla que contiene 10,05 partes de éster metílico de L-tirosina, diéster α -p-nitrofenilo, β -bencilo del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico y 45 partes de acetato etílico, enfriándose luego y lavándose sucesivamente con carbonato potásico acuoso al 50%, agua, ácido clorhídrico diluído y agua. El secado de esta solución sobre sulfato magnésico, seguido de destilación del disolvente bajo presión reducida, proporciona un residuo parecido en su consistencia a la goma, que es purificado por cristalización en éter-acetato etílico para producir el éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-tirosina, que funde a 125-127,5° aproximadamente y muestra una rotación óptica, en metanol, de -5°.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 2 -

- A una solución de 20 partes de éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-
- 30.



- L-tirosina en 250 partes de ácido acético acuoso al 75%, se añaden 2 partes de negro de paladio y se agita la mezcla resultante con hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente, hasta que
5. cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante es cristalizado en etanol acuoso para producir el éster metílico de L-aspartil-L-tirosina, que muestra un doble punto de fusión a 180-185° y 230-235° con descomposición. Este compuesto exhibe una rotación óptica, en agua de +4°.
- 10.

EJEMPLO 3 -

- Se disuelven 3,4 partes de éster β -bencílico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspartico en 5 partes en volumen de tetrahidrofurano. Se añade 1 parte de trietilamina y se enfría la solución a -10° con agitación; luego se añade 1 parte de cloroformato etílico, manteniendo la temperatura por debajo de
15. 0°. Al cabo de unos 10 minutos, se agregan 2 partes de éster metílico de L-tirosina en 5 partes en volumen de tetrahidrofurano a la solución, manteniendo la temperatura por debajo de 0°. Se deja reposar la solución aproximadamente 16 horas a 5°. Se separa
20. el hidrocloreuro de trietilamina por filtración y el filtrado del disolvente por destilación bajo presión reducida, para producir un residuo de consistencia similar a la goma, que es recristalizado en éter-acetato etílico para producir el éster metílico de β -bencil-N-benciloxycarbonil-L-aspartil-L-
- 25.
- 30.



tirosina, idéntico al producto del ejemplo 1.

5. Usando una cantidad equivalente del éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-tirosina y siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene el éster metílico de L-aspartil-L-tirosina idéntico al producto de dicho ejemplo.

EJEMPLO 4 -

10. La sustitución de 4,62 partes de éster etílico de L-tirosina en el procedimiento del ejemplo 1, seguido de recristalización del producto crudo en éster-acetato isopropílico, produce el éster etílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-tirosina, que funde a 122-124°, aproximadamente, y exhibe una rotación óptica, en metanol, de -9°.

15. Cuando se emplean 5 partes del éster etílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-tirosina, anteriormente preparado, en el procedimiento del ejemplo 2, se produce el éster etílico de L-aspartil-L-tirosina, que muestra un punto de fusión de 188-190° con efervescencia y una rotación óptica, en agua, de +6°.

EJEMPLO 5 -

25. A una solución de 5,73 partes de hidrocloreuro del éster metílico de L-O-metiltirosina en 50 partes de agua, se añade suficiente bicarbonato potásico para efectuar una neutralización y se extracta la mezcla acuosa resultante con acetato etílico. La capa orgánica es separada, lavada con agua y secada sobre sulfato magnésico anhidro.

30. Cuando se emplea esta última solución orgánica



5. nica en lugar del éster metílico de L-tirosina en el procedimiento del ejemplo 1, se produce éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-O-metil-tirosina que, después de su recristalización en éter-acetato etílico, funde a 114-115°, aproximadamente, y muestra una rotación óptica, en metanol, de -4,5°.

10. Empleando 5 partes del éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-O-metil-tirosina, anteriormente preparado, en el procedimiento del ejemplo 2, se produce el éster metílico de L-aspartil-L-O-metiltirosina, que muestra un doble punto de fusión a 138-140° y 185-235°, aproximadamente, con descomposición. Este compuesto posee una rotación óptica de -0,5°.

EJEMPLO 6 -

20. Cuando se emplean 7,65 partes de hidrocloruro del éster metílico de L-O-etiltirosina en el procedimiento del ejemplo 5(b), se produce el éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-O-etiltirosina, que funde a 115-116°, aproximadamente y muestra una rotación óptica, en metanol, de -6°.

25. La hidrogenólisis de 5 partes del éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-O-etiltirosina por el procedimiento descrito en el ejemplo 2, tiene por resultado el éster metílico de L-aspartil-L-O-etiltirosina, que muestra un punto de fusión de 185-240°, con descomposición.

30. Exhibe una rotación óptica, en metanol, de -1,5°.



1908

EJEMPLO 7 -

- A una mezcla que contiene 6 partes de hidrocloreuro del éster metílico de L-metionina, 15,3 partes de diéster α -p-nitrofenilo, β -bencilo del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico y 38 partes de dimetilformamida, con enfriamiento y agitación se añaden 3,3 partes de trietilamina. Se continúa la agitación durante unas 2 horas, se almacena la mezcla a unos 8° durante 16 horas, aproximadamente, y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3-4 horas. Luego se diluye la mezcla con acetato etílico y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, carbonato potásico acuoso diluido y agua. Estos lavados acuosos son extractados con acetato etílico y los extractos orgánicos son combinados con la solución orgánica original. Se filtran estas soluciones combinadas a través de sulfato sódico y se deja evaporar el disolvente a temperatura ambiente. El residuo resultante es purificado por recristalización en alcohol isopropílico, seguido de lavado con éter y secado en aire, para producir el éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-metionina, que funde a 78-78,5°, aproximadamente, y muestra una rotación óptica, en cloroformo, de +26,5°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- A una solución de 10 partes del éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-metionina, anteriormente preparado, en 120 partes en volumen de ácido acético acuoso al 75%, se añaden 3 partes de catalizador de negro de paladio y se agita
- 30.



20 ENE 1968

- la mezcla resultante con hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente, hasta que cesa la absorción de gas. La separación del catalizador por filtración, seguida de destilación del disolvente
5. bajo presión reducida, proporciona el producto crudo residual, que es purificado primeramente mediante trituración con éter y luego por recristalización en metanol-éter, para producir el éster metílico de L-aspartil-L-metionina puro, que muestra un
10. triple punto de fusión de 111° , $136,5-145^{\circ}$, con descomposición, y $200-213,5^{\circ}$. Este compuesto muestra una rotación óptica, en agua, de $-19,5^{\circ}$.

EJEMPLO 8 -

15. A una mezcla que contiene 5,1 partes de hidrocloruro del éster metílico de L-treonina, 15,1 partes de diéster α -p-nitrofenilo, β -bencílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico y 38 partes de dimetilformamida, se añaden con enfriamiento 3,3 partes de trietilamina y se agita la mezcla de reacción
20. resultante durante 1 hora aproximadamente, dejándose reposar luego a temperatura ambiente durante unas 16 horas. Entonces se añaden 0,5 partes de imidazol y se agita la mezcla de reacción durante una hora aproximadamente, diluyéndose luego con acetato etílico
25. y lavándose sucesivamente con ácido clorhídrico diluído, bicarbonato potásico acuoso diluído y sulfato sódico acuoso diluído. Esta solución orgánica es secada sobre sulfato sódico anhidro, dejándose evaporar el disolvente a temperatura ambiente, resultando así el
30. éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-

20 DE



aspartil-L-treonina.

5. A una solución de 11 partes del éster metílico de β -bencil-N-benciloxycarbonil-L-aspartil-L-treonina, anteriormente preparado, en 200 partes en volumen de ácido acético acuoso al 75%, se añade 1 parte de catalizador de negro de paladio y esta mezcla se agita con hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente, hasta que se completa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en metanol acuoso y el producto crudo es precipitado mediante la adición de éter. La purificación del producto crudo precipitado se efectúa por recristalización en alcohol isopropílico acuoso para producir el éster metílico de L-aspartil-L-treonina puro, que funde a 159,5-160,5 $^{\circ}$, aproximadamente, con descomposición. Muestra una rotación óptica, en agua, de -6 $^{\circ}$.
- 10.
- 15.
20. EJEMPLO 9 -
25. Se agita una mezcla que contiene 7,45 partes de hidrocloreuro del éster metílico de L-S-metilcisteína, 20,1 partes de diéster α -p-nitrofenilo, β -bencílico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspartico y 47,5 partes de dimetilformamida y se enfría luego mientras se añaden a gotas 4,3 partes de trietilamina. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas aproximadamente, al cabo de cuyo tiempo se almacena la mezcla durante unas
30. 20 horas. Se añade aproximadamente 0,5 partes de



- imidazol y se agita la mezcla durante 1 hora aproximadamente, diluyéndose luego con acetato etílico. Se lava sucesivamente la solución orgánica resultante con ácido clorhídrico diluido, carbonato potásico acuoso diluido y sulfato sódico acuoso diluido.
5. La solución lavada se seca sobre sulfato sódico anhidro y luego se despoja de disolvente por destilación bajo presión reducida, para producir el material crudo residual que, después de su recristalización en éter, produce el éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-S-metilcisteína, que muestra un doble punto de fusión de 55-62° y 76-82°. Este compuesto posee una rotación óptica, en cloroformo, de +15,5°.
- 10.
15. Se agita con hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente una mezcla que contiene 7,3 partes del éster metílico del β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-S-metilcisteína, 120 partes en volumen de ácido acético acuoso al 75% y
20. 1,4 partes de catalizador de negro de paladio, hasta que cesa la absorción de hidrógeno, en cuyo momento se separa por filtración el catalizador y se destila el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo residual resultante es triturado con
25. éter, purificándose adicionalmente mediante recristalización en metanol-alcohol isopropílico y lavado con éster para producir el éster metílico de L-aspartil-L-S-metilcisteína puro, que exhibe un punto de fusión de 146,5-149° aproximadamente, con descomposición, y muestra una rotación óptica, en agua,
- 30.



de -26° .

EJEMPLO 10 -

5. Al emplearse una cantidad equivalente de hidrocioruro del éster metílico de L-S-etilcisteína en el procedimiento del ejemplo 9, se produce el éster metílico del β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-S-etilcisteína.

10. La utilización de una cantidad equivalente de éster metílico del β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-S-etilcisteína en el procedimiento del ejemplo 9(b) tiene por resultado el éster metílico de L-aspartil-L-S-etilcisteína.

EJEMPLO 11 -

15. A 40 partes de metanol frío se añaden a gotas 4,9 partes de cloruro de tionilo y se agregan 6 partes de L-metionin-sulfona a la última solución. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura de reflujo durante 2,5 horas, se enfría seguidamente y se almacena a temperatura ambiente durante

20. unas 16 horas. La decoloración de la solución con carbón activo, seguida de dilución con éter, tiene por resultado la precipitación del producto, que es recogido por filtración y lavado con éter para producir el hidrocioruro del éster metílico de L-metionin-sulfona, que funde a $164-167^{\circ}$ aproximadamente,

25. con descomposición, y muestra una rotación óptica, en agua, de $+25^{\circ}$.

EJEMPLO 12 -

30. Se agita una mezcla de 4,65 partes de hidrocioruro del éster metílico de L-metionin-sulfona,



- bajo presión reducida, proporciona el producto crudo, que es triturado con éter y luego adicionalmente purificado mediante recristalización en metanol-alcohol isopropílico, para producir el éster metílico de L-aspartil-L-metionin-sulfona, que muestra un punto de fusión de 155,5-156°, aproximadamente, con descomposición, y una rotación óptica, en agua, de -2°.

EJEMPLO 13 -

10. A 40 partes de metanol se añaden a gotas 5,74 partes de cloruro de tionilo, después de lo cual se agregan 4,24 partes de L-S-metilcisteína-sulfona. La mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura de reflujo durante unas 2 horas, enfriándose luego y decolorándose con carbón activo.
15. La dilución de esta solución con éter proporciona el hidrocloruro del éster metílico de L-S-metilcisteína-sulfona, que funde a 168-170°, aproximadamente, con descomposición, y muestra una rotación óptica, en agua, de +6°.
- 20.

EJEMPLO 14 -

25. A una solución de 4,35 partes de hidrocloruro del éster metílico de L-S-metilcistein-sulfona y 10,05 partes de diéster α -p-nitrofenilo, β -bencilo del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico en 23,8 partes de dimetilformamida, se añaden con agitación y enfriamiento 2,15 partes de trietilamina. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante unas 2 horas, después de lo cual se almacena la mezcla durante
30. unas 16 horas. La dilución con acetato etílico, seguido



- de sucesivo lavado con ácido clorhídrico diluido, carbonato potásico acuoso diluido y sulfato sódico acuoso diluido, tiene por resultado la solución orgánica, que se combina con extractos de acetato etílico de dichos lavados acuosos. La solución de acetato etílico combinada es secada sobre sulfato sódico anhidro y despojada de disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante es cristalizado en alcohol isopropílico y luego lavado con ciclohexano y pentano para producir el éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-S-metilcistein-sulfona, que funde a 96-98°, aproximadamente. Muestra una rotación óptica, en cloroformo, de +14°.
- 5.
- 10.
15. A una solución de 7,03 partes del éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-L-S-metilcistein-sulfona en 150 partes en volumen de ácido acético acuoso al 75%, se añaden 0,7 partes de catalizador de negro de paladio y la mezcla de reacción resultante es agitada con hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se destila el disolvente bajo presión reducida, para dar el producto residual
- 20.
25. crudo. Su trituración con éter proporciona un sólido gomoso que es purificado mediante cristalización en alcohol isopropílico acuoso para dar el éster metílico de L-aspartil-L-S-metilcistein-sulfona, que funde a 135-136°, aproximadamente, con descomposición,
30. y muestra una rotación óptica, en agua, de -9°.



EJEMPLO 15 -

5. El empleo de una cantidad equivalente de DL-p-fluorfenilalanina en el procedimiento del ejemplo 11 da por resultado el hidrocioruro del éster metílico de DL-p-fluorfenilalanina, que funde a 176-178,5°, aproximadamente.

EJEMPLO 16 -

10. El empleo de una cantidad equivalente de hidrocioruro del éster metílico de DL-p-fluorfenilalanina y diéster α -p-nitrofenilo, β -bencílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico en el procedimiento del ejemplo 12(a) tiene por resultado el éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-DL-p-fluorfenilalanina.

15. El uso de una cantidad equivalente del éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-DL-p-fluorfenilalanina en el procedimiento del ejemplo 12(b) proporciona el éster metílico de L-aspartil-DL-p-fluorfenilalanina.

20. EJEMPLO 17 -

El empleo de una cantidad equivalente de DL-p-clorofenilalanina en el procedimiento del ejemplo 11 tiene por resultado el hidrocioruro del éster metílico de DL-p-clorofenilalanina.

25. EJEMPLO 18 -

30. El uso de una cantidad equivalente de hidrocioruro del éster metílico de DL-p-clorofenilalanina y diéster α -p-nitrofenilo, β -bencílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico en el procedimiento del ejemplo 12(a) tiene por resultado el éster



metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-DL-p-clorofenilalanina.

5. El empleo de una cantidad equivalente del éster metílico de β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-DL-p-clorofenilalanina en el procedimiento del ejemplo 12(b) proporciona el éster metílico de L-aspartil-DL-p-clorofenilalanina.

EJEMPLO 19 -

10. Mediante empleo de una cantidad adecuada de ácido DL-2-aminoheptanoico y procediendo por lo demás de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11, se obtiene el hidrocloreuro del éster metílico del ácido 2-aminoheptanoico.

EJEMPLO 20 -

15. El empleo de una cantidad adecuada de hidrocloreuro del éster metílico del ácido 2-aminoheptanoico y diéster α -p-nitrofenilo, β -bencílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico en el procedimiento del ejemplo 12(a) tiene por resultado el éster metílico del ácido β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-2-aminoheptanoico.
- 20.

25. Empleando una cantidad adecuada del éster metílico del ácido β -bencil-N-benciloxicarbonil-L-aspartil-2-aminoheptanoico, anteriormente preparado y procediendo por lo demás de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 12(b), se obtiene el éster metílico del ácido L-aspartil-DL-2-aminoheptanoico.

EJEMPLO 21 -

30. Se agita con enfriamiento durante 2 horas aproximadamente, una mezcla de 3,4 partes de éster



5. β -bencílico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspartico, 1,95 partes de éster metílico de L-tirosina, 2 partes de dicitclohexilcarbodiimida y 10 partes de dimetilformamida, dejándose luego reposar a temperatura ambiente durante unas 16 horas. Se filtra la mezcla resultante y se despoja el filtrado de disolvente mediante destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se recristaliza en éter-acetato etílico para proporcionar el éster metílico de
10. β -bencil-N-benciloxycarbonil-L-aspartil-L-tirosina, idéntico al producto del ejemplo 1.

15. Usando una cantidad equivalente del éster metílico de β -bencil-N-benciloxycarbonil-L-aspartil-L-tirosina, anteriormente preparado, y siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene éster metílico de L-aspartil-L-tirosina idéntico al producto del ejemplo 2.

20. Sustituyendo una cantidad adecuada de éster etílico de L-tirosina y por lo demás siguiendo el procedimiento descrito más arriba, se obtiene el éster etílico de L-aspartil-L-tirosina, que es idéntico al producto del ejemplo 4.

25. Empleando una cantidad adecuada de éster metílico de L-O-metiltirosina y por lo demás siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se obtiene el éster metílico de L-aspartil-L-O-metiltirosina que es idéntico al producto del ejemplo 5.

- N O T A -

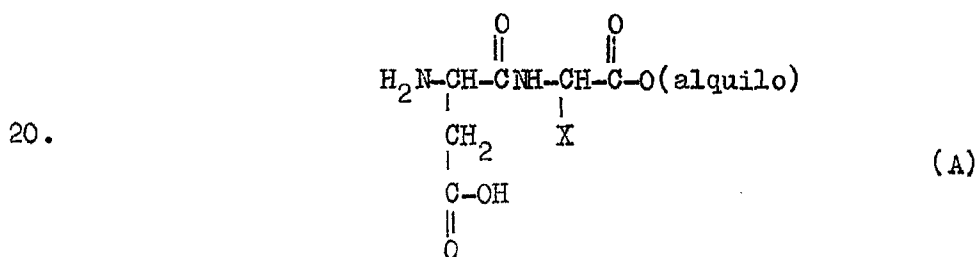
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la prác-



tica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

- 5. corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con fecha 20 de enero de 1967, bajo el número Ser. 610.465, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden 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 DE PREPARACION DE DERIVADOS DIPEPTIDOS DE ESTERES ALQUILICOS DEL ACIDO ASPARTICO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

- 15. 1ª.- Procedimiento de preparación de derivados dipéptidos de ésteres alquílicos del ácido aspártico, de fórmula general:



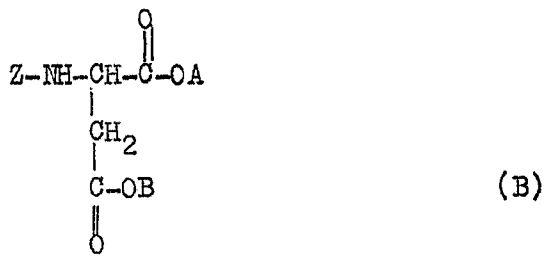
en la que X es un radical elegido del grupo consistente en las fórmulas:

- 25. $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OR}$, $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Hal}$,
- $\text{CH}-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m(\text{alquilo})$ o alquilo
- |
- OH



donde R es hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono inclusive, m el número entero 0 o 2, n el número entero positivo 1 o 2 y Hal flúor, cloro, bromo o yodo, caracterizado porque se hace reaccionar, en caso dado, en presencia de un agente deshidratante, un compuesto de fórmula general:

5.

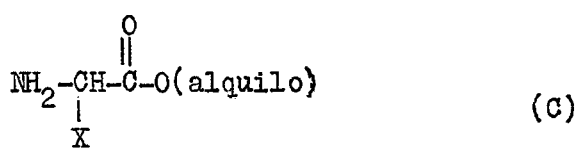


10.

en la que Z es el grupo protector amino tritilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o alcoxicarbonilo, B es un radical alquilo o bencilo que forma una mitad éster protectora y A es un radical p-nitrofenilo o alcoxicarbonilo que forma una función oxigenada lábil, con un éster aminoácido de fórmula general:

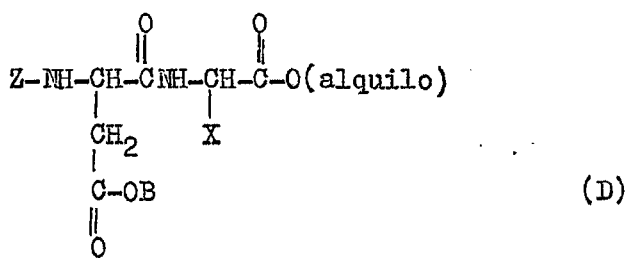
15.

20.



en la que X tiene el significado anteriormente indicado, y a continuación se separan los grupos protectores del compuesto resultante de fórmula general:

25.





en la que X, Z y B tienen los significados anteriormente indicados.

5. 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la separación de los grupos protectores del compuesto fórmula (D), en la que Z es benzoiloxicarbonilo y B es bencilo, se realiza mediante hidrogenación catalítica.

10. 3^a.- Procedimiento, según la reivindicación 2^a, caracterizado porque como catalizador en la hidrogenación catalítica se emplea negro de paladio.

4^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como agente deshidratante se emplea dicitclohexilcarbodiimida.

15. 5^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como productos de partida se emplean el diéster α -p-nitrofenílico del ácido N-benciloxicarbonil L-aspártico.

20. 6^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como productos de partida, se emplean el diéster α -p-nitrofenil- β -bencílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico y el éster etílico de L-tirosina.

25. 7^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como productos de partida, se emplean el diéster α -p-nitrofenil- β -bencílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico y el hidrocioruro del éster metílico de L-O-metiltirosina.

30. 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como productos de partida, se emplean el diéster α -p-nitrofenil- β -bencílico del



ácido N-benciloxycarbonil-L-aspártico y el éster metílico de L-O-etiltirosina.

5. 9^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como productos de partida, se emplean el anhídrido del éster bencílico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspártico, el cloroformato de etilo y el éster metílico de L-tirosina.

10. 10^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como productos de partida, se emplean el éster (β -bencílico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspártico y el éster metílico de L-tirosina en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

15. 11^a.- Procedimiento de preparación de derivados dipépticos de ésteres alquílicos del ácido aspártico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20

G.D. SEARLE & CO.

Comp. Firmada F. Hernández Riba