



415277

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

RECHERCHES PHARMACEUTIQUES ET  
SCIENTIFIQUES

sociedad anónima francesa, domiciliada en  
6 rue Lincoln, Paris, Francia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS  
DE LA CISTEINA"

=====

Inventores: Maurice Joullié, Lucien Lakah,  
Gabriel Maillard y Pierre Muller

Prioridad: Solicitud de patente en Francia nº  
72 21607 de fecha 15 junio 1972.

415277



Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>CO 7C</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

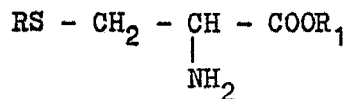
5. La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de la cisteína que llevan un sustituyente en el átomo de azufre y eventualmente otro sustituyente en el átomo de nitrógeno y cuyo grupo carboxilo puede estar esterificado. - - - - -

10. La solicitante ha descubierto que estos derivados de la cisteína pueden ser utilizados para el tratamiento de numerosas enfermedades tales como elastosis, elastorexia, colagenosis, conectividades, artropatías degenerativas, artrosis, artritis, ateromatosis y arterioesclerosis. - - - -

15. Además, la disminución de la cantidad de colesterol sanguíneo constatada en ciertos lotes de animales tratados con los derivados de la cisteína de la invención, prueban una actividad antihipercolesterolemia. - - - - -

Los compuestos de la invención pertenecen a la clase constituida por: - - - - -

- los derivados de la cisteína de fórmula - - -





en la cual - - - - -

R se escoge en el grupo constituido por los radicales ali-  
lo, geranilo, cinnamilo, bencilidén-3 butilo, p-clorofe-  
nil-1 etilo y piridil-3 metilo, y - - - - -

5. R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo  
que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, - - - - -

R<sub>1</sub> no pudiendo representar hidrógeno cuando R es el radi-  
cal alilo, - - - - -

- la L  $\gamma$ -glutamil S-alil-cisteinil glicina,

10. - y las sales de adición de ácidos orgánicos o minera-  
les farmacéuticamente aceptables que pueden formar es-  
tos compuestos. - - - - -

Se trata más particularmente de los compuestos si-  
guientes que son todos ellos de la serie L: - - - - -

15. - el clorhidrato de  $\beta$ -(propeno-2 il-tio)  $\alpha$ -amino propa-  
noato de etilo o S-alil-cisteinato de etilo, - - - - -

- el clorhidrato de  $\beta$ -(propeno-2 il-tio)  $\alpha$ -amino-propa-  
noato de isopropilo o S-alil-cisteinato de isopropilo,

20. - el S-alil-glutation o  $\gamma$ -glutamil S-alil-cisteinil-gli-  
cina, - - - - -

- la S-geranil-cisteína, - - - - -

415277



- el ácido  $\beta$ -(fenil-3 propeno-2 il-tio)  $\alpha$ -amino propa-  
noico ó S-cinnamil-cisteína, - - - - -

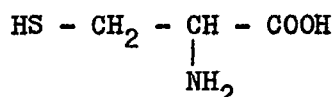
- el ácido  $\beta$ -(fenil-4 metil-3 buteno-3 il-tio)  $\alpha$ -amino  
propanoico ó S-(bencilidén-3 butil)-cisteína, - - - - -

5. - el ácido  $\beta$ -(p-cloro-fenil-1 etil-tio)  $\alpha$ -amino propa-  
noico ó S-(p-cloro-fenil-1 etil)-cisteína y - - - - -

- el ácido  $\beta$ -(piridil-3 metil-tio)  $\alpha$ -amino propanoico ó  
S-(piridil-3 metil)-cisteína. - - - - -

Según el procedimiento de la invención: - - - - -

10. - cuando  $R_1$  representa H se hace reaccionar la  
cisteína de fórmula - - - - -



con un halogenuro de fórmula - - - - -

15. RX

R teniendo la significación dada anteriormente y X es un  
átomo de halógeno, y - - - - -

- cuando  $R_1$  representa un alquilo se hace reaccionar el  
compuesto de fórmula - - - - -

20.  $\text{RS} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH}$



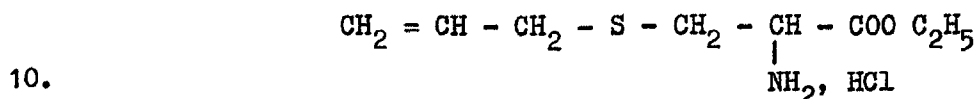
con el compuesto de fórmula - - - - -



Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos citados anteriormente. - - - - -

5. EJEMPLO 1 :

Clorhidrato de L  $\beta$ -(propeno-2 il-tio)  $\alpha$ -amino-propanoato de etilo ó de S-alil-cisteinato de etilo (LJ 565)



15. Se colocan 9,66 g (0,06 mol) de S-alil-cisteína en 150 ml de alcohol etílico anhidro. Después de saturación por HCl gaseoso y dilución, se lleva la mezcla a reflujo durante cinco horas y es sometida a desecación. El residuo es tratado con éter, escurrido y recristalizado en una mezcla de 35 ml de ciclohexano y de 35 ml de acetato de etilo. Se obtienen 9 g (rendimiento 67%) del producto. - - - - -

$$F = 121^{\circ}C$$

El análisis da para  $C_8H_{16}O_2NS Cl$

20.

C %	calculado	:	42,57	hallado	:	42,32
H %	"	:	7,09	"	:	7,26
N %	"	:	6,21	"	:	6,28
S %	"	:	14,19	"	:	14,11

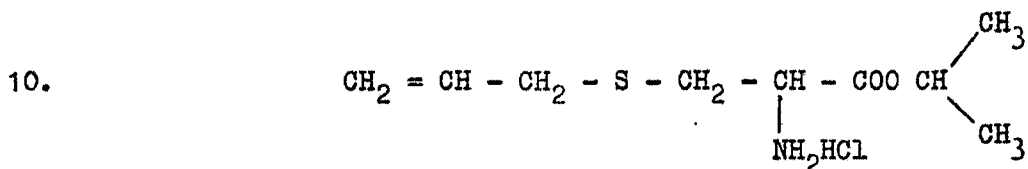
- 6 415277



La C.C.F. (cromatografía capa fina) en gel de sílice muestra que el producto es monomancha. Rf : 0,70. (Solvente = mezcla 15/15/10/20 de n-BuOH (alcohol butílico), acetona, CH<sub>3</sub>COOH y H<sub>2</sub>O). - - - - -

5. EJEMPLO 2 :

Clorhidrato de L β-(propeno-2 il-tio) α-amino-propionato de isopropilo ó de S-alil-cisteinato de isopropilo (LJ 566)



15. Este producto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1. Se hace reaccionar 9,66 g (0,06 mol) de S-alil-cisteína y 150 ml de isopropanol anhidro. Se mantiene el reflujo durante ocho horas. El residuo después de lavado con éter es filtrado y recristalizado en 75 ml de ciclohexano y 25 ml de acetato de isopropilo. Se obtienen 9,1 g (rendimiento 63%) del producto. - - - - -

20. F = 170°

El análisis da para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NS Cl

C % calculado :	45,09	hallado :	44,53
H % " :	7,51	" :	7,71
N % " :	5,84	" :	5,85

25. La C.C.F. en gel de sílice (en la misma mezcla de disolventes que en el ejemplo 1) muestra que el producto es

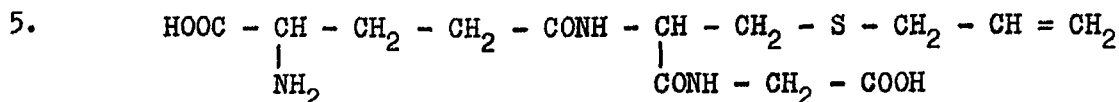
415277



monomancha Rf = 0,77. - - - - -

EJEMPLO 3 :

L S-alil-glutation ó L  $\gamma$ -glutamil S-alil-cisteinil-glicina (LJ 545)



10. En 500 ml de  $\text{NH}_3$  líquido enfriado en un baño de nieve carbónica y de acetona, se introduce, en pequeñas fracciones, 30,7 g (0,1 mol) de glutatión y 6,9 g (0,3 (atg átomos gramo)) de sodio. A esta mezcla se añaden 13,3 g (0,11 mol) de bromuro de alilo recién destilado, diluidos en 25 ml de éter. Después de reacción negativa al nitroprusiato, el amoníaco es eliminado. El residuo se pone en 200 ml de agua helada que contiene 10% de ácido acético. Esta solución es
15. extraída con éter y concentrada bajo presión de 0,5 mm de Hg. Se obtiene un jarabe incoloro que se hace solidificar en etanol. El sólido pulverulento es lavado varias veces con etanol de 90% hasta la ausencia de iones  $\text{Br}^-$ . El producto
20. cristaliza con dos moléculas de agua; se obtienen 33 g (Rdt 86%). - - - - -

F = 148-149<sup>o</sup> (reblandecimiento 108<sup>o</sup>). - - - - -

El análisis da para  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{N}_3\text{S}$

25.	C %	calculado	:	40,72	hallado	:	40,60
	H %	"	:	6,57	"	:	6,50
	N %	"	:	10,95	"	:	10,95

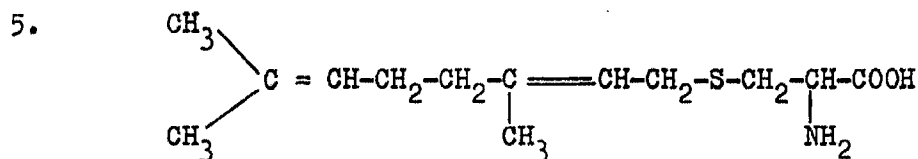
415277



La C.C.F. revela que el producto es monomancha  
Rf = 0,32 (mismo disolvente que en el ejemplo 1). - - - - -

EJEMPLO 4:

S-geranil-cisteína (LJ 558)



10. En 500 cm<sup>3</sup> de NH<sub>3</sub> líquido se coloca 17,5 g de clorhidrato de cisteína monohidratado y 6,9 g de sodio en laminillas. Después de la desaparición del sodio, se añaden poco a poco 28 g (exceso 6 g) de bromuro de geranilo diluidos en 30 cm<sup>3</sup> de éter. La desaparición del tiol tiene lugar al cabo de algunas horas. - - - - -

15. Después de la eliminación de NH<sub>3</sub>, el residuo se pone en 150 cm<sup>3</sup> de agua destilada y es extraído con éter. La solución acuosa se lleva a un pH 6,3 con HCl concentrado. El producto es lavado con agua hasta la ausencia de iones Cl<sup>⊖</sup>, lavado después con alcohol y finalmente con éter. Se obtienen 19,3 g (rendimiento: 75%). - - - - -

20. F = 188°-189°

El análisis da para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>NS

C % calculado :	60,73	hallado :	60,70
H % " :	9,02	"	9,30
N % " :	5,44	"	5,18

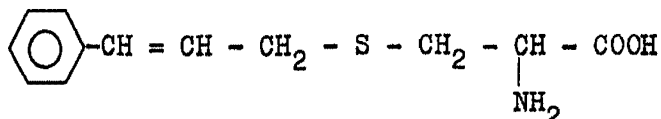


La C.C.F. muestra que el producto es monomancha.

EJEMPLO 5 :

Acido L β-(fenil-3-propeno-2 il-tio) α-amino-prop-anoico ó S-cinnamil-cistefna (LJ 536)

5.



- En 1800 ml de NH<sub>3</sub> líquido se introducen 100 g (0,57 mol) de clorhidrato de cistefna monohidratado y 39,3 g (1,7 atg) de sodio en laminillas. Se añade a esta mezcla
10. 113 g (0,58 mol) de bromuro de cinnamilo diluidos en 200 ml de éter. Cuando la prueba del tiol es negativa, se elimina el amoníaco. El residuo se pone en 2 litros de agua helada y después de extracción con éter, la solución acuosa es neutralizada con HCl 4 N. El precipitado es purificado por di-
15. solución en NH<sub>4</sub>OH 4 N, filtrado y precipitado por HCl 5 N. El producto es escurrido y lavado hasta la ausencia de iones Cl<sup>⊖</sup>, Br<sup>⊖</sup>. Es lavado con alcohol y secado. Se obtienen 113 g (rendimiento 84%). - - - - -

F = 227,5 - 228,5<sup>2</sup> (Büchi)

20.

El análisis da para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>NS

C % calculado	:	60,73	hallado:	60,68
H %	"	6,37	"	6,32
N %	"	5,90	"	5,79
S %	"	13,51	"	13,35

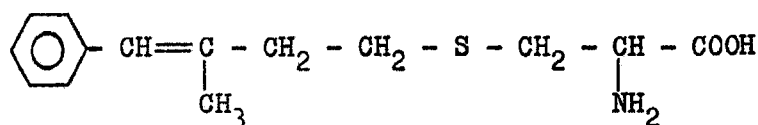
415277



La C.C.F. muestra que el producto es monomancha  
Rf = 0,50 (el mismo disolvente que en el ejemplo 1). - - -

EJEMPLO 6 :

5. Acido L  $\beta$ -(fenil-4-metil-3 buteno-3 il-tio)  $\alpha$ -amino propanoico ó S-(bencilidén-3-butil) cistefna (LJ 540)



1º) Bencilidén-3-butirato de metilo. - - - - -

10. Se lleva a reflujo 150 g de ácido bencilidén-3-butírico (F 110º), recristalizado en ciclohexano, durante 2 horas con una mezcla de 1 kg de metanol anhidro y de 120 g de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. El disolvente es eliminado; el residuo se lleva sobre hielo troceado y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, después con agua, y se seca en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se obtienen 156 g (Rdt = 96,5%) del producto. - - - - -
- 15.

$$\text{Eb } 0,5 - 0,6 = 98^\circ \qquad n_D^{20^\circ} = 1,5410$$

20. 2º) Alcohol bencilidén-3-butílico ó fenil-4-metil-3-buteno-3 ol. - - - - -

En 300 ml de T.H.F. recién destilado en LiAlH<sub>4</sub> se introducen 6 g de LiAlH<sub>4</sub>. - - - - -



A esta suspensión se añade poco a poco con agitación, a + 10°, 44 g (0,23 mol) de bencilidén-3-butirato de metilo diluidos en 100 ml de T.H.F. Una vez introducido se deja llegar a la temperatura ambiente durante 50 minutos,

5. después se lleva a 40° durante 90 minutos. La mezcla se enfría a 0°C y se añade con precaución 127 ml de agua a 0°C. Se filtra, se lava con T.H.F. y se lleva a sequedad por medio de un evaporador rotativo. El residuo obtenido se extrae con éter y se seca. El disolvente es eliminado y el producto destilado. Se obtienen 35,3 g (Rdt = 95%) de un producto líquido viscoso incoloro. - - - - -

10.

$$Eb_{0,2 - 0,3} = 106 - 109^\circ \quad n_D^{20^\circ} = 1,5664$$

3°) Bromuro de bencilidén-3 butirilo - - - - -

Se pone en suspensión 89 g de trifenilfosfina en

15. 290 ml de acetonitrilo a + 5°. Se añade, durante 20 minutos 53,5 g de bromo seco, después se añade una solución que contiene 54 g (0,33 mol) de alcohol bencilidén-3 butílico y 154 g de acetonitrilo durante 30 minutos. La temperatura se eleva hasta 35° y la mezcla se hace homogénea. Se lleva a

20. 50°, se elimina el disolvente y el residuo se extrae con éter; la fase etérea es lavada con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después con agua, y secada en MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se obtienen 71 g (Rdt 94,5%) del producto. - - - - -

$$Eb_{0,3 - 0,4} = 106 - 108^\circ \quad n_D^{20^\circ} = 1,5820$$

415277



4º) L S-(bencilidén-3-butiril)-cisteína - - - - -

En 1800 ml de NH<sub>3</sub> líquido se introduce poco a poco 68,5 g (0,39 mol) de clorhidrato de cisteína, luego 27 g (1,17 atg) de Na en laminillas. Después de la desaparición del sodio, se diluyen 95 g (0,42 mol) del bromuro obtenido anteriormente en 100 ml de éter. Cuando la reacción del tiol es negativa, se elimina el amoníaco, luego el residuo se lleva en 500 ml de agua helada y se filtra. La solución acuosa es extraída tres veces con éter y llevada a un pH 6,5-7 por HCl 5 N. El producto es escurrido, lavado con agua hasta la ausencia de iones Br<sup>⊖</sup> y Cl<sup>⊖</sup>. Se obtienen finalmente 89 g (Rdt = 85,5%) del producto. - - - - -

F = 202,5 - 203º (Büchi)

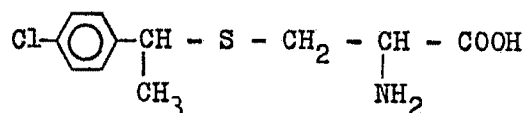
El análisis da para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>NS

15.	C % calculado	: 63,37	hallado	: 63,28
	H %	: 7,22	"	: 7,32
	N %	: 5,28	"	: 5,15
	S %	: 12,07	"	: 12,16

La C.C.F. es monomancha Rf = 0,53 (mismo solvente que en el ejemplo 1). - - - - -

EJEMPLO 7:

Acido L β-(p-clorofenil-1 etil-tio) α-amino propa noico ó S-(p-clorofenil-1 etil)-cisteína (LJ 550)





Se opera en la forma descrita en el ejemplo 6, ha  
 ciendo reaccionar 12 g (0,068 mol) de clorhidrato de cisteí-  
 na monohidratada, 4,72 g (0,22 atg) de sodio, 200 ml de NH<sub>3</sub>  
 líquido y 15 g (0,068 mol) de bromuro de p-clorofenil-1 eti-  
 5. lo. El producto formado es prácticamente insoluble en todos  
 los disolventes corrientes. Se lava finalmente con acetona  
 y éter. Se obtienen 11,9 g (rendimiento: 67%). F = 208-208,5  
 °C (Büchi). - - - - -

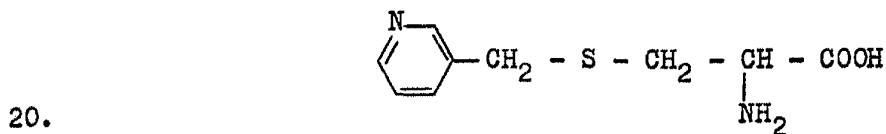
El análisis da para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>NS Cl

10.	C % calculado: 50,86	hallado: 50,52
	H % " : 5,44	" : 5,44
	N % " : 5,40	" : 5,50
	S % " : 12,34	" : 11,98

La C.C.F. es monomancha. Rf = 0,60 (el mismo disol-  
 15. vente que en el ejemplo 1). - - - - -

EJEMPLO 8 :

Acido L β-(piridil-3-metil-tio) α-amino propanoi-  
 co ó S-(piridil-3-metil)-cisteína (LJ 546)



1º) Clorhidrato piridil-3 metanol - - - - -

En una mezcla de 100 g de piridil-3 metanol y de  
 500 ml de etanol absoluto a 0º se hace pasar una corriente

415277



de HCl seco. La sal es escurrida y lavada con éter. - - - -

2º) Clorhidrato de clorometil-3-piridina - - - -

Se introduce, en pequeñas fracciones, 37,1 g (0,25 mol) de clorhidrato de piridil-3 metanol en 150 ml de cloruro de tionilo (rectificado en aceite de linaza) y mantenido con agitación durante 90 minutos. Cuando el desprendimiento gaseoso ha terminado, se lleva la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se añaden 200 ml de benceno seco. El precipitado se escurre y lava varias veces con benceno. El rendimiento en producto es cuantitativo. - - - - -

5.

10.

F = 142 - 143º (Büchi) (producto vesicante). - -

3º) S-(piridil-3 metil)-cisteína. - - - - -

A 600 ml de NH<sub>3</sub> líquido se añaden 17,55 g (0,1 mol) de clorhidrato de cisteína monohidratado y 9,2 g (0,4 atg) de sodio. - - - - -

15.

Después de la desaparición del metal, se introducen, en pequeñas fracciones, 16,4 g (0,10 mol) de clorhidrato de clorometil-3 piridina. Después de 2 horas, la reacción del tiol es negativa. Se elimina el amoníaco y el residuo se lleva en 100 ml de agua helada. La solución alcalina se pasa seguidamente sobre una columna de "DOWEX 50" y el producto es diluido en NH<sub>4</sub>OH 4 N y secado. - - - - -

20.

El compuesto se lava en alcohol luego en éter. Se

4152.7



obtienen 18,5 g (rendimiento 85%). -----

F : 204,5 y 205º. -----

$[\alpha]_D^{20} = + 18,7^\circ$  (a 2% en agua). -----

El análisis da para  $C_9H_{12}O_2N_2S$

5.	C % calculado :	50,97	hallado :	51,17
	H %	" : 5,70	"	: 5,74
	N %	" : 13,20	"	: 13,24
	S %	" : 15,11	"	: 15,15

La C.C.F. muestra que la substancia es monomancha.

10. Rf 0,49 (el mismo solvente que en el ejemplo 1). -----

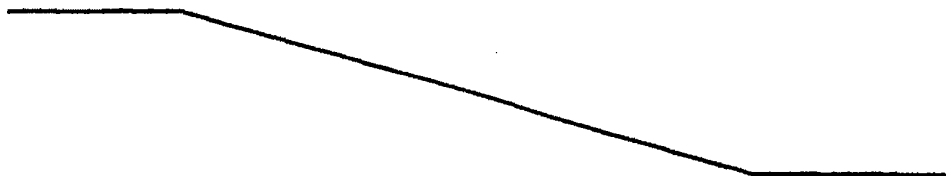
Este compuesto puede igualmente obtenerse en medio acuoso en presencia de hidróxido de sodio como aceptor.

Los compuestos han sido sometidos a una experimentación farmacológica cuyos resultados se exponen seguidamen-

15. te: -----

1) Toxicología:

En las pruebas con ratones, las dosis máximas toleradas (DMT) por administración oral están indicadas en la Tabla I, adjunta: -----



415277



T A B L A I

	Compuesto	DMT
	LJ 546	9 g/kg
	LJ 550	4 g/kg
5.	LJ 536	4 g/kg
	LJ 540	≥ 10 g/kg
	LJ 545	≥ 10 g/kg
	LJ 565	1,5 g/kg
	LJ 566	1,5 g/kg
10.	LJ 558	8 g/kg

2) Acción sobre los depósitos ateromatosos de la aorta y sobre el colesterol plasmático en el conejo. - - - - -

15. Para crear experimentalmente lesiones ateromatosas, se someten los conejos albinos Bouscat machos de un peso medio de 2,5 kilos a un régimen Provende UAR por conejo + 1 ó 2% de colesterol. - - - - -

20. Al cabo de 11 a 12 semanas, los animales son sacrificados por sección carotidiana tras anestesia con nembu-  
tal y se extrae la aorta desde su origen hasta la bifurcación ilíaca, se corta longitudinalmente y se coloca sobre una plaquita de corcho. Después de fijación con formol y coloración por una solución acuosa de fuxina ácida al 2%, se ponen en evidencia las placas ateromatosas en blanco nacara



do sobre fondo rojo, lo que permite una apreciación cuantitativa de la intensidad de los depósitos de 0 a 5: - - - -

0 corresponde a la ausencia de lesiones, - - - -

5. 5 a depósitos lipídicos difusos, que recubren todo el endotelio. - - - - -

Después de la separación de las capas internas de la pared aortica, se extraen los lípidos totales por el método de Folch y col. Se efectúa una dosificación de colesterol por el método de Liebermann-Burchard. - - - - -

10. Además, se efectúa un control del colesterol plasmático a intervalos regulares durante el ensayo por el método de Pearson, adaptado al Autoanalizador Technicon por Boy, Bonnafé y Mazet (método seguido por la solicitante). - - -

15. En un primer ensayo, se someten 60 conejos machos de 2,500 kilos al régimen indicado seguidamente: - - - - -

- 5 semanas: régimen a 2% de colesterol - - - - -

- 3 semanas: régimen a 1% de colesterol - - - - -

- 4 semanas: régimen normal. - - - - -

20. Los animales se reparten desde un principio en seis lotes de diez animales que reciben respectivamente durante toda la duración del régimen, a razón de cinco días por semana, por vía digestiva, con ayuda de una sonda esofágica los productos siguientes: - - - - -

415277



- Lote 1: suspensión de goma arábica a 10%
- Lote 2: LJ 546 (S-(piridil-3-metil)cistefna) 200 mg/kg
- Lote 3: LJ 550 (S-(p-clorofenil-etil)cistefna) 200 mg/kg
- Lote 4: LJ 536 (S-cinnamil-cistefna) 200 mg/kg
- 5. - Lote 5: LJ 540 (S(fenil-4-metil-3 buteno-3 il) cistefna) 200 mg/kg
- Lote 6: LJ 545 (S-alil-glutation) : 200 mg/kg

Todos los productos están en suspensión en goma arábica en el mismo volumen (5 ml). - - - - -

10. Al cabo de la 12ª semana, el exámen macroscópico de las lesiones ateromatosas aórticas ha dado los resultados indicados en la Tabla II, los datos numéricos expresan la media de la intensidad de los depósitos en cada lote. Las cantidades de colesterol aórtico y plasmático están igualmente indicadas en la Tabla II. - - - - -
- 15.

T A B L A II

	Intensidad de los depósitos ateromatosos	Colesterol aórtico mg/kg	Colesterol plasmático ml/1000 al sacrificar
20. Régimen solo	3,5	20,43	1,47
LJ 546	1,85	10,72	0,99
LJ 550	2	11,90	1,17
LJ 536	2,05	12,21	1,20
25. LJ 540	2,60	15,00	1,29
LJ 545	2,70	14,38	1,36

En un segundo ensayo, utilizando el mismo proto-

415277



colo, se han estudiado los dos derivados siguientes con las dosis indicadas seguidamente: - - - - -

- Lote 1: suspensión de goma arábica al 10%
- 5. - Lote 2: LJ 565 (éster etílico de la S-alil-cis-  
tefina) 50 mg/kg
- Lote 3: LJ 566 (éster isopropílico de la S-alil-  
-cistefina) 50 mg/kg

Los resultados se dan en la Tabla III. - - - - -

T A B L A III

10.		Intensidad de los depósitos ateromatosos	Colesterol aórtico mg/kg	Colesterol plasmático ml/1000 al sacrificar
	Régimen solo	4	22,1	2,5
15.	LJ 565	2,3	15,1	2,1
	LJ 566	2,8	17,3	2,3

CONCLUSION:

20. Se observa en todos los derivados, por un lado, una disminución de los depósitos ateromatosos que se ponen en evidencia macroscópicamente y bioquímicamente, y por otro lado una disminución de la hipercolesterolemia. Los compuestos LJ 546, LJ 550, LJ 565 y LJ 566 son los más activos. - - - - -

Los derivados de la invención pueden, por consi-



guiente, ser utilizados en terapéutica humana y veterinaria como productos anti-ateromatosos. - - - - -

Se les puede administrar a razón de 200 mg a 3 g por día, preferentemente 800 mg. - - - - -

5. Como ejemplos de composiciones farmacéuticas se dan los siguientes: - - - - -

1) Comprimidos grageificados

	LJ 565	0,200 g
	Sílice coloidal	0,020 g
10.	Celulosa microcristalina	0,5 - g
	Lactosa	0,075 g
	Estearato de magnesio	<u>0,005 g</u>
		0,400 g

2) Píldoras

15.	a) LJ 536	0,200 g
	Sílice coloidal	0,020 g
	Lactosa	0,055 g
	Talco	<u>0,025 g</u>
		0,300 g
20.	b) LJ 540	0,200 g
	Sílice coloidal	0,020 g
	Lactosa	0,055 g
	Talco	<u>0,025 g</u>
		0,300 g



	c) LJ 546	0,250 g
	Sílice coloidal	0,010 g
	Talco	<u>0,015 g</u>
		0,275 g
5.	3) <u>Comprimidos</u>	
	a) LJ 536	0,250 g
	Sílice coloidal	0,020 g
	Celulosa microcristalina	0,090 g
	Talco	<u>0,040 g</u>
10.		0,400 g
	b) LJ 540	0,200 g
	Sílice coloidal	0,020 g
	Celulosa microcristalina	0,100 g
	Lactosa	0,060 g
15.	Talco	0,015 g
	Estearato de magnesio	<u>0,005 g</u>
		0,400 g
	c) LJ 546	0,250 g
	Sílice coloidal	0,010 g
20.	Celulosa microcristalina	0,120 g
	Talco	<u>0,020 g</u>
		0,400 g
	4) <u>Solución inyectable</u>	
	LJ 546	0,200 g
25.	Agua destilada q.s.p.	10 cm <sup>3</sup>



La solución de LJ 546 se lleva a un pH de 7 por adición de ácido clorhídrico. Después de filtración, la solución se reparte en ampollas de vidrio selladas que se esterilizan en autoclave. - - - - -

5. Los derivados de cisteína que son objeto de la presente invención pueden utilizarse para tratar las afecciones siguientes: - - - - -

1º) Todas las complicaciones del ateroma:

- insuficiencia coronaria
- 10. - arteriopatías de los miembros inferiores
- insuficiencia vascular cerebral (reblandecimiento, ictus)
- hipertensión arterial
- nefropatía vascular
- 15. - retinopatía vascular

2º) Las perturbaciones del metabolismo lipídico:

- hipercolesterolemia
- hipertrigliceridemia .....

3º) Los alcances de la substancia fundamental:

- 20. - artrosis
- osteopatías
- arteriopatías no ateromatosas

4º) Eventualmente:

- 25. - perturbaciones de cicatrización
- fibrosis

415277



-- conectividades.

5º) Enzimopatías con amino-aciduria patológica.

- homocisteinemia.

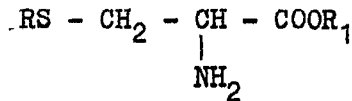
N O T A

5. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: --

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento de preparación de derivados de la cisteína, pertenecientes a la clase constituida por --

10. - los derivados de la cisteína de fórmula - - - -



en la cual - - - - -

15. R se escoge dentro del grupo constituido por los radicales alilo, geranilo, cinnamilo, bencilidén-3-butilo, p-clorofenil-1 etilo y piridil-3-metilo y - - - - -

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, - - - - -

R<sub>1</sub> no pudiendo representar H cuando R es el radical alilo,

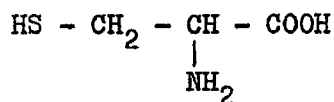
*109*



- la L  $\gamma$ -glutamil S-alil-cisteinil glicina, y - - - -
- las sales de adición de ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables que pueden formar estos compuestos - - - - -

5. procedimiento caracterizado porque - - - - -

- cuando R<sub>1</sub> representa H se hace reaccionar la cisteína de fórmula - - - - -



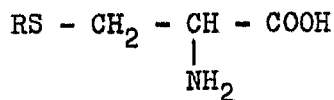
10. con un halogenuro de fórmula - - - - -



R teniendo la significación dada anteriormente y X es un átomo de halógeno, y - - - - -

- cuando R<sub>1</sub> representa un alquilo se hace reaccionar el

15. compuesto de fórmula - - - - -



con el compuesto de fórmula R<sub>1</sub>OH. - - - - -

20. 2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA CISTEINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

*Bog*

415277



presente memoria que consta de veinticinco hojas, foliadas  
y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 28 MAY 1973

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

*Re*

maf.