

417332

27



P.- 54.818

PL/Dr. Stra-El 2078 PH

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

A nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDANSTALT VORMALS ROESSLER

entidad alemana

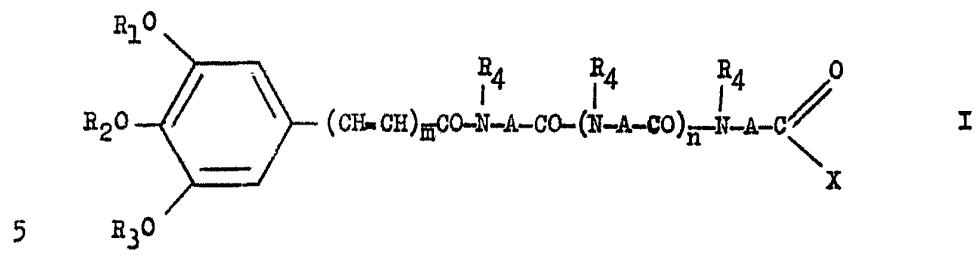
establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt/Main, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIALCOXIBENZOILPEPTIDOS"

(Clase Internacional CO7c)

27 1973

El invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula general I



en donde los diversos grupos A representan radicales divalentes iguales o diferentes y significan grupos alcohileno de cadena recta o ramificada con 2 a 11 átomos de carbono o grupos alcohilideno de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden estar sustituidos también con un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholmercapto con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo acilmercapto con 1 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo, o un radical indolilo, los radicales R₄ son también iguales o diferentes entre sí y significan hidrógeno o grupos metilo, o también junto con el miembro A contiguo en cada caso y el correspondiente átomo de nitrógeno pueden formar un anillo de cinco miembros saturado, que eventualmente contiene un grupo oxígeno, X significa un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, los radicales R₁ hasta R₃ son iguales o diferentes y son radicales alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono y los

10

15

20

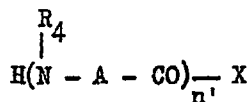


indices m y n poseen los valores 0 ó 1, y a sales de éstos.

Los compuestos de acuerdo con el invento son farmacodinámicamente activos y son apropiados, por ejemplo, para la profilaxia y el tratamiento de enfermedades cardíacas. Son activos especialmente en el caso de isquemia cardíaca, infarto cardíaco y perturbaciones del ritmo del corazón.

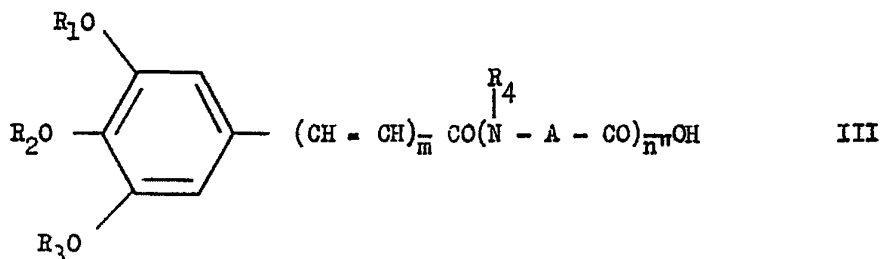
Los radicales R_4 situados junto a los diferentes átomos de N pueden poseer los mismos significados, o también diferentes significados, dentro del margen de la definición que se ha dado. Asimismo los grupos A que se presentan en la fórmula I pueden ser idénticamente iguales o pueden diferenciarse entre sí dentro del margen de la definición que se ha dado. Como grupo alcoholideno se entiende un grupo alcoholilo divalente, en el cual dos enlaces simples (los dos enlaces de A) parten de un átomo de carbono, es decir por ejemplo un grupo CH_2 o un grupo CH_2 en el que uno o dos átomos de hidrógeno están reemplazados por un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada (con 1 a 5 átomos de carbono). Ejemplo de tales grupos alcoholideno son: $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} <$, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} <$, $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CH} <$, $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} <$, $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{CH} <$, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} <$, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH} <$, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3) <$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C} <$, $(\text{CH}_3)_2\text{C} <$, $\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{C}(\text{CH}_3) <$, $\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{C}(\text{C}_2\text{H}_5) <$.

La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento debe efectuarse haciendo reaccionar de manera de por sí conocida un aminoácido o un péptido de la fórmula general



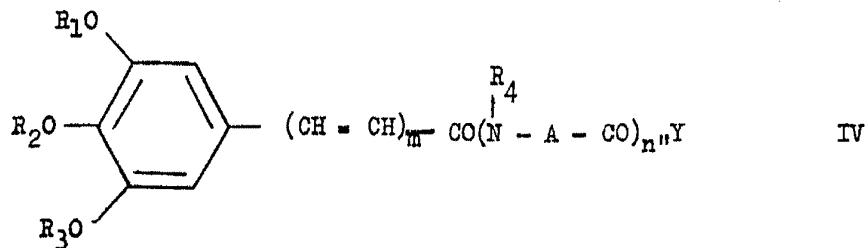
II

5 en donde R_4 , A y X tienen los significados arriba indicados y n' es 1, 2 ó 3, con un derivado de un ácido arilcarboxílico de la fórmula general

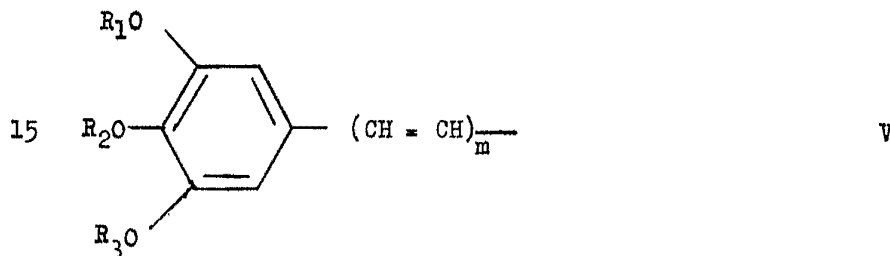


10 en donde m, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y A tienen los significados arriba indicados y n'' es 0, 1 ó 2, pudiendo el grupo carboxilo en posición terminal también estar activado o pudiendo también uno o ambos grupos carboxilo situados en posición terminal en las fórmulas II y III ser parte de un anillo de lactona, y desdoblando eventualmente, en los compuestos obtenidos, un anillo de lactona presente y/o saponificando un grupo carboxi esterificado, de manera
15 de por sí conocida, para formar el grupo carboxi.

20 Si se emplea un derivado de un ácido arilcarboxílico de la fórmula III con grupo carboxilo activado, se trata entonces preferiblemente de compuestos de la fórmula general



- 5 en donde Y significa un átomo de halógeno, el grupo $-\text{N}=\text{N}$, un grupo de la fórmula $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ o un grupo de la fórmula $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}')_2$, $-\text{O}-\text{As}(\text{OR}')_2$ o $-\text{OCO}-\text{R}''$. En este caso R' significa un radical alcoholo o en el caso de $-\text{OR}'$ o de $-\text{SR}'$ por ejemplo también un radical fenilo, un radical para-nitro-fenilo, un radical cianometilo o un radical carboximetilo; R'' puede ser un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, un radical alcoxi, un radical fenoxi, un radical carbobenzoxi o caso de que n'' sea 0 también puede significar el radical.
- 10



Caso de que Y signifique un átomo de halógeno, se trata preferible-



mente de cloro o bromo; caso de R' o R'' signifiquen radicales
alcohilo o radicales alcoxi, entonces éstos son preferiblemente
de bajo peso molecular y constan de 1 a 6 átomos de carbono. En
el caso de los grupos carbalcoxi saponificables se trata de aque-
5 llos cuyo radical alcoxi consta de 1 a 6, especialmente 1 a 4 áto-
mos de carbono.

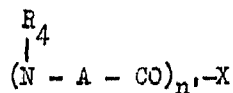
La reacción con un compuesto de la fórmula III
o de la fórmula IV se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente
o agente de suspensión usual tal como agua, eventualmente con adi-
10 ción de un agente favorecedor de la disolución (por ejemplo alcoho-
les alifáticos inferiores, cetonas alifáticas inferiores, dimetil-
formamida), o en medios inertes. Con frecuencia, especialmente
cuando Y (en la fórmula IV) significa un átomo de halógeno o el
grupo -OCOR'', es conveniente la presencia de una sustancia fija-
15 dora de ácidos tal como hidróxidos de metales alcalinos, carbona-
tos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, ace-
tatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalino-térreos,
trialcoholaminas, piridina y similares, o del compuesto de fórmula
II en exceso. En tal caso el agente fijador de ácidos puede ser uti-
20 lizado también al mismo tiempo sólo o en mezcla con otros agentes
usuales en calidad de disolvente (por ejemplo la piridina). Caso
de que se utilice el ácido arilcarboxílico libre (compuesto de fórmu-
la III) es necesaria la activación del mismo por medio de un agen-
te de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida, bis-alcohol-
25 -amidas de ácido sulfuroso (por ejemplo $\text{SO} \int \text{N}(\text{CH}_3)_2 \int_2$) o N,N'-



-carbonildimidazol (véase Organic Reactions, Vol, 12 (1962) 205, 239).

Caso de que los compuestos de partida de las fórmulas II y III contengan grupos carboxilo libres (excluido el grupo carboxilo terminal de la fórmula III), es conveniente con frecuencia esterificar a éstos de antemano con alcohol bencílico o un alcohol alifático inferior (con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono). Esto sirve especialmente para la reacción con un derivado de ácido arilcarboxílico libre de la fórmula III con grupo carboxilo terminal libre. En los productos finales tales grupos éster pueden ser separados mediante bases, por ejemplo lejía de metal alcalino alcohólica (por ejemplo KOH metanólico) o eventualmente también mediante ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico en solución alcohólica o acuoso-alcohólica a temperaturas entre 0 y 100°C.

Caso de que en compuestos de la fórmula II el radical



contenga uno o varios grupos carboxi, este compuesto puede ser empleado



también en forma de sal de metal alcalino (por ejemplo sal de sodio). Esto sirve especialmente cuando el símbolo Y del otro componente de reacción de la fórmula IV es un átomo de halógeno. En la práctica el procedimiento se lleva a cabo suspendiendo el aminoácido libre en aproximadamente la misma cantidad ponderal de agua y neutralizando con lejía de sosa aproximadamente al 30%. Eventualmente se añade lejía de sosa en exceso en calidad de agente aceptador de ácidos. La mezcla es enfriada a -5 hasta $+5^{\circ}\text{C}$, y después de esto se incorpora gradualmente, con agitación, el compuesto de la fórmula III o de la fórmula IV, siendo mantenida la temperatura por debajo de 5°C . La proporción molar del aminoácido al otro componente es de aproximadamente 1 a 1,5 : 1. La solución obtenida es agitada durante largo tiempo (por ejemplo durante 1 a 4 días). Después de terminada la reacción, la solución es decolorada con carbón activo, a continuación es neutralizada con ácido clorhídrico diluido o con ácido sulfúrico a un valor de pH de 3. El precipitado separado es aislado por filtración, lavado con agua y secado, y a continuación es recristalizado en agua o en etanol.

El compuesto de la fórmula II puede ser empleado también en forma de un derivado, en que el grupo amino que se ha de hacer reaccionar está presente en una forma activada. Tal activación del grupo amino puede efectuarse por ejemplo por transformación en el radical isocianato ($\text{OCN}(\text{R}_4)\text{-Alk}$) mediante fosgeno de acuerdo con el método descrito en Liebigs Annalen der Chemie

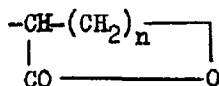


575 (1952) 217 o por transformación en una dialcohol-amida de ácido fosforoso ((Alcohol-O)₂P-N(R₄)-Alk; Alcoholes por ejemplo radical alcohol inferior) de acuerdo con el método descrito en Am. Soc. 73, (1951) 501; 74 (1952) 5304, 5307, 5309. Asimismo es posible, en lugar de hacer uso de la amina de la fórmula II, emplear el correspondiente compuesto fósforo-azoico, que puede obtenerse por acción de 2 moles del compuesto II sobre PCl₃ (véase Angew. Chem. 67 (1955) 471 y siguientes).

En general el procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo a temperaturas entre -10 y +150°C. Independientemente de las condiciones del procedimiento que arriba se indican entran en consideración de manera enteramente general los modos de trabajo y las condiciones de procedimiento que son usuales en la síntesis de péptidos (véase por ejemplo Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volumen 8 (1952) páginas 655 y siguientes, y Organic Reactions, Volumen 12 (1962) páginas 157 y siguientes).

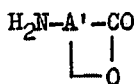
El desdoblamiento del anillo de lactona se lleva a cabo según los métodos conocidos para ello, por ejemplo con agentes de desdoblamiento básicos tales como NaOH, amoníaco, un alcoholato alifático inferior (con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3 átomos de carbono; por ejemplo metilato de sodio en metanol) o mercaptidas de metal alcalino (con 1 a 6 átomos de carbono) a temperaturas que se encuentran por ejemplo entre 20 y 60°C.

En el caso de utilizarse mercaptidas de metal alcalino resultan compuestos en los cuales el grupo A (especialmente el que se encuentra en posición terminal) está sustituido con un grupo alcoholmercapto. En los compuestos en los cuales uno o ambos grupos carboxilo terminales de las fórmulas II o III son parte de un anillo de lactona, éste se forma con inclusión del grupo A que en cada caso está contiguo. En calidad de dichas lactonas entran en consideración lactonas a base de 4 a 7 miembros de anillo de lactona, por ejemplo β -, γ - o δ - lactonas. Especialmente, en calidad de sustancias de partida entran en consideración las lactonas en las cuales en cada caso A con el grupo carboxilo situado junto a él representa el grupo



15 y n significa los números 1, 2, 3 ó 4.

Los compuestos de partida para este procedimiento pueden obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con las condiciones arriba indicadas, por reacción de una aminolactona de la fórmula

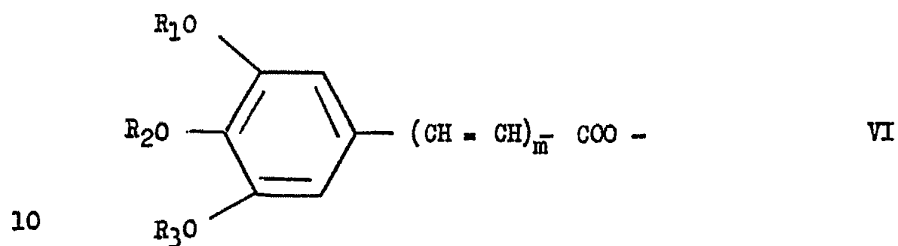


VII



con un compuesto de la fórmula II (n' es 1 ó 2) o de la fórmula IV (n'' es 0 ó 1). En la fórmula VII A' representa un radical alcoholeno o alcoholideno no sustituido, de cadena recta o ramificada, con 2 a 11 átomos de carbono, especialmente 2 a 5 átomos de carbono.

La preparación del anhídrido de la fórmula IV, en donde Y es el grupo



puede efectuarse por reacción del correspondiente ácido cinámico² con anhídrido acético de modo análogo a la prescripción de Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volumen 8, páginas 477/78 (1952).

15 La preparación de anhídridos mixtos de la fórmula IV, en donde R" significa el grupo -OCOR", por ejemplo el grupo alcoxi o fenoxi, y la ulterior reacción de éstos se pueden llevar a cabo también en una sólo etapa de trabajo, llevando a reacción, de acuerdo con G.P. Schiemenz y H. Engelhard (Chem. Ber. 92 (1959) 857), al correspondiente ácido arilcarboxílico con ésteres alcohólicos de ácido cloroformico (tales como ésteres al-

20



coñlicos inferiores, por ejemplo el éster etílico) o ésteres fe-
nólicos de ácido cloroformico en presencia de una amina tercia-
rio, y haciendo reaccionar luego con el derivado de ácido amino-
carboxílico de la fórmula II para formar compuestos de la fór-
5 mula I. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un me-
dio orgánico inerte tal como benceno o tolueno, entre -10 y
+100°C. Compuestos de partida de la fórmula IV, en donde Y es el
grupo -N=N, pueden obtenerse por ejemplo a partir de las corres-
pondientes hidrazidas de ácido mediante ácido nitroso (véase Houben-
10 Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volumen 8 (1952), página 681).
Compuestos de partida de la fórmula IV, en donde Y significa un
grupo de la fórmula -C-SO₃H, -O-PO(OH)₂, -OP(OR')₂ ó -OAs(OR')₂,
pueden obtenerse por ejemplo a partir de compuestos de la fórmu-
la IV, en donde Y es un átomo de halógeno, por reacción con corres-
15 pondientes sales de ésteres de ácido arsenioso, sales de ésteres
de ácido fosforoso o bien sulfatos primarios o fosfatos primarios.

Compuestos de partida de la fórmula IV, en
donde Y es el grupo -OCO-R", pueden obtenerse por ejemplo también
a partir de sales de metal alcalino de la fórmula III, haciendo
20 reaccionar a éstas con compuestos de la fórmula Hal-CO-R" (Hal es
cloro o bromo).

Caso de que Alk contenga un grupo carboxi,
los compuestos de la fórmula I obtenidos pueden ser transformados
de modo usual en sus sales de metal alcalino. Entran en considera-
25 ción en este caso las sales metálicas farmacológicamente compati-



27 AGO 1973

bles, especialmente sales de metal alcalino o de metal alcalino-
-térreo, tales como las sales de sodio, potasio, magnesio y cal-
cio. La preparación se efectúa por ejemplo mediante hidróxidos,
carbonatos, alcoholatos o acetatos de metales alcalinos o de meta-
5 les alcalinos-térreos. Caso de que estén presentes grupos básic-
cos, por ejemplo el grupo guanidino, pueden prepararse también
las correspondientes sales por adición de ácido.

Los compuestos que contienen átomos de carbono
asimétricos y que en general resultan en forma de racematos, pue-
10 den ser desdoblados de manera de por sí conocida, por ejemplo me-
diante una base ópticamente activa, en los isómeros ópticamente
activos. No obstante, es también posible emplear de antemano sus-
tancias de partida ópticamente activas, obteniéndose entonces como
producto final una forma correspondientemente ópticamente activa.

15 Los compuestos de acuerdo con el invento son
apropiados para la producción de preparados o composiciones far-
macéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos contie-
nen en calidad de sustancia activa uno o varios de los compuestos
de acuerdo con el invento, eventualmente en mezcla con otras sus-
20 tancias farmacológicamente o farmacéuticamente activas, preferién-
dose sobre todo aspartato de potasio o aspartato de magnesio. La
preparación de los medicamentos puede efectuarse utilizando los
excipientes y las sustancias auxiliares farmacéuticas conocidas y
usuales.

25 Los medicamentos pueden ser administrados, por



ejemplo, por vía enteral, parenteral, oral, perlingual o en forma de pulverizaciones. La administración puede efectuarse, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, líquidos o aerosoles. En calidad de líquidos entran en consideración, por ejemplo, soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones oleosas o acuosas inyectables.

El efecto de los compuestos de acuerdo con el invento se estudió con el perro narcotizado con estenosis coronaria aguda provocada, ayudándose del método de G.V. Anrep y H. Häusler (J. Physiol. 65 (1928) 357 - 373). Producen por ejemplo una mejora de la circulación sanguínea en la zona de abastecimiento del vaso de coronaria estrechado.

Como margen de dosis general para el efecto entran en consideración por ejemplo el de 0,5 a 50 mg/kg en el caso de administración por vía intravenosa y el de 1 a 200 mg/kg en el caso de administración por vía oral.

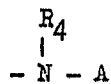
Muestran un efecto especialmente favorable por ejemplo los compuestos de la fórmula I, donde los índices n y m poseen los valores 0 y 1, R₁, R₂ y R₃ significan grupos metilo, R₄ significa hidrógeno o un grupo metilo, X significa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono y A significa un radical metileno o un radical alcoholeno alifático de cadena recta o ramificada con 2 a 11 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono. Entran en consideración una sustitución adicional



del grupo A especialmente cuando A es un grupo alcoholideno de ca-
 dena recta o ramificada tal como por ejemplo el grupo CH_2 o un gru-
 po CH_2 sustituido por un radical alcoholico inferior (con 1 a 5 áto-
 mos de carbono) (por ejemplo $\text{CH}_3\text{-CH}<$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}<$) a saber por un
 5 grupo carboxi, un grupo hidroxí, un grupo acilmercaptop (con 1 a 6
 átomos de carbono), un grupo mercapto, un grupo alcoholmercaptop con
 1 a 3 átomos de carbono (metilmercaptop) o un grupo fenilo, encontrán-
 dose tal sustituyente entonces preferiblemente en las posiciones 2,
 3 o ω . Caso de que el grupo mercapto de A forme con el grupo car-
 10 boxi un anillo, entonces se trata especialmente del anillo de cis-
 teintiolactona o bien de homocisteintiolactona, en donde de nuevo
 R_1 , R_2 y R_3 son grupos metilo y R es hidrógeno o un grupo metilo.

Caso de que R forme con el átomo de nitrógeno
 y A un anillo saturado de cinco miembros, el grupo

15



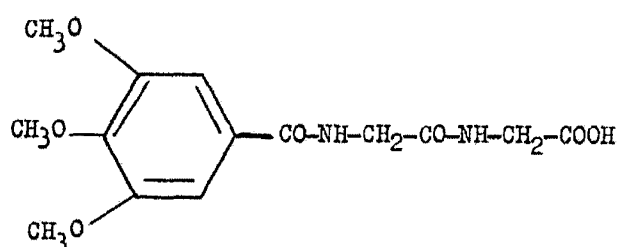
representa especialmente el radical 2-carboxi-pirrolidinilo-(1)
 (prolina) o el radical 2-carboxi-4-hidroxi-pirrolidinilo-(1), sien-
 do R_1 , R_2 y R_3 preferiblemente grupos metilo.

20 Ejemplo 1

N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-glicil7-glicina



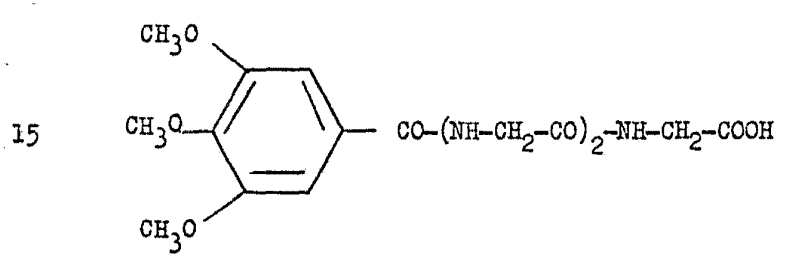
27



Una solución de 13,2 g (0,1 moles) de glicil-glicina en lejía
 5 de sosa (8 g de NaOH/50 ml de agua) es mezclada con agitación a
 la temperatura ambiente, gradualmente, con 25,3 g (0,11 moles)
 de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo. A continuación se sigue
 agitando durante dos horas, luego se diluye con 100 ml de agua
 y se acidifica con 60 ml de ácido clorhídrico al 18%. El producto
 10 es extraído con éter y recristalizado en metil-etil-cetona. Ren-
 dimiento 10 g. P. de f. 199 - 200°C.

Ejemplo 2

N-(N-3,4,5-trimetoxibenzoil-glicil)-glicil-glicina

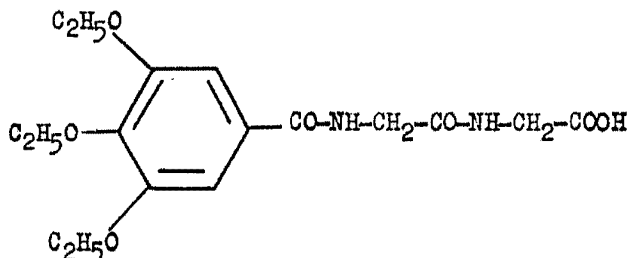




Una solución de 19 g (0,1 moles) de triglicina en lejía de sosa (8 g de NaOH/100 ml de agua) es mezclada con agitación a la temperatura ambiente, gradualmente, con 25,3 g (0,11 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo. A continuación se sigue agitando durante dos horas, luego se diluye con 100 ml de agua y se acidifica con 60 ml de ácido clorhídrico al 18%. El producto es extraído con acetona y recristalizado en metanol. Rendimiento 13 g. P. de f. 235 - 236°C.

Ejemplo 3

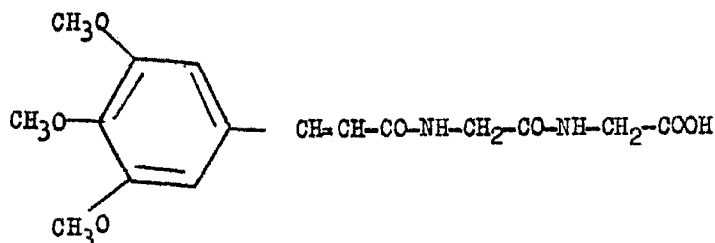
10 /N-(3,4,5-trietoxibenzoil)-glicil-glicina



Una solución de 13,2 g (0,1 moles) de glicil-glicina en lejía de sosa (8 g de NaOH en 100 ml de agua) es mezclada con agitación a la temperatura ambiente con 27, 2 g (0,1 moles) de cloruro de 3,4,5-trietoxi-benzoilo. A continuación se sigue agitando durante 1 hora y se acidifica con 60 ml de ácido clorhídrico al 18%. El producto es bien lavado con éter y recristalizado en acetato de etilo. Rendimiento 9 g. P. de f. 135-136°C.

Ejemplo 4

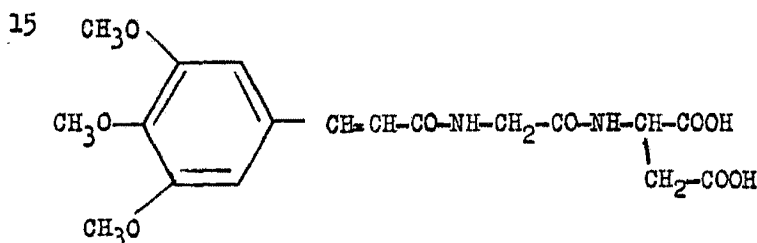
/N-(3,4,5-trimetoxi-cinamoil)-glicil-glicina



Una solución de 6,6 g (0,05 moles) de glicil-glicina en lejía de
 5 sosa (6 g de NaOH en 100 ml de agua) y 25 ml de acetona es mez-
 clada a 50°C, con agitación, con una solución de 12,8 g (0,05 mo-
 les) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-cinamofilo en 50 ml de acetona.
 A continuación se sigue agitando durante una hora, se separa la
 acetona por destilación y la solución acuosa remanente se acidi-
 10 fica con 60 ml de ácido clorhídrico al 18%, bajo enfriamiento con
 hielo. El producto es lavado con acetona y recristalizado en meta-
 nol. Rendimiento 4 g. P. de f. 218 - 220°C.

Ejemplo 5

Acido Δ N-(3,4,5-trimetoxi-cinamoil)-glicil Γ -L-aspartico

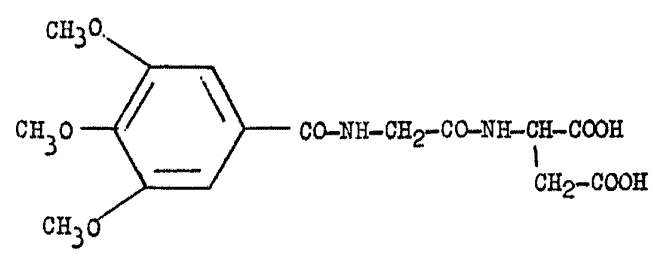




Una solución de 4,8 g (0,025 moles) de ácido glicil-L-aspártico en lejía de sosa (4 g de NaOH in 50 ml de agua) es mezclada con agitación a 50°C con una solución de 6,4 g (0,025 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-cinamoflo en 25 ml de acetona. A continuación se sigue agitando durante 1 hora, se separa la acetona por destilación y se acidifica la solución acuosa bajo enfriamiento con hielo con 30 ml de ácido clorhídrico al 18%. El producto es lavado con éter y recristalizado en agua. Rendimiento 2 g. P. de f. 96 - 97°C.

10 Ejemplo 6

Acido N-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-glicilL-aspártico



15 Una solución de 4,8 g (0,025 moles) de ácido glicil-L-aspártico en lejía de sosa (4 g de NaOH in 100 ml de agua) es mezclada con agitación a la temperatura ambiente con 6,9 g (0,03 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo. A continuación se sigue agitando durante 1 hora y se acidifica con 30 ml de ácido clorhídri-

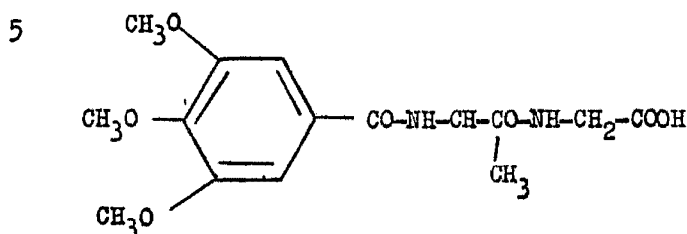


27

co al 18%. El producto es bien lavado con éter y recristalizado en isopropanol. Rendimiento 4 g. P. de f. 191 — 192°C.

Ejemplo 7

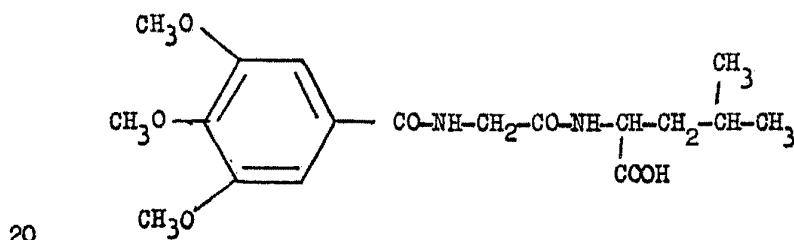
N-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-D,L-alanil-glicina



Una solución de 9,5 g (0,065 moles) de D,L-alanil-glicina en lejía de sosa (5 g de NaOH en 100 ml de agua) es mezclada con agitación a la temperatura ambiente con 15 g (0,065 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo. A continuación se sigue agitando durante 1 hora y se acidifica con 50 ml de ácido clorhídrico al 18%. El producto es lavado con éter y recristalizado en etanol al 50%. Rendimiento 8 g. P. de f. 203 - 204°C.

15 Ejemplo 8

N-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-glicil-L-leucina

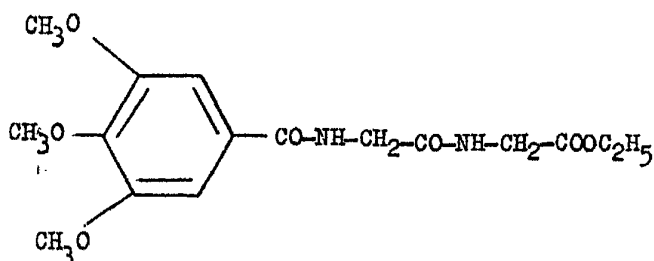




Una solución de 9,4 g (0,05 moles) de glicil-L-leucina en lejía de sosa (4 g de NaOH en 100 ml de agua) es mezclada con agitación a la temperatura ambiente con 11,5 g (0,05 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo. A continuación se sigue agitando durante 1 hora y se acidifica con 30 ml de ácido clorhídrico al 18%. El producto que resulta en forma oleosa es llevado a cristalización con éter y es recrystalizado en etanol al 10%. Rendimiento 7 g. P. de f. 80°C.

Ejemplo 9

10 Ester etílico de $\text{N-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-glicil-glicina}$

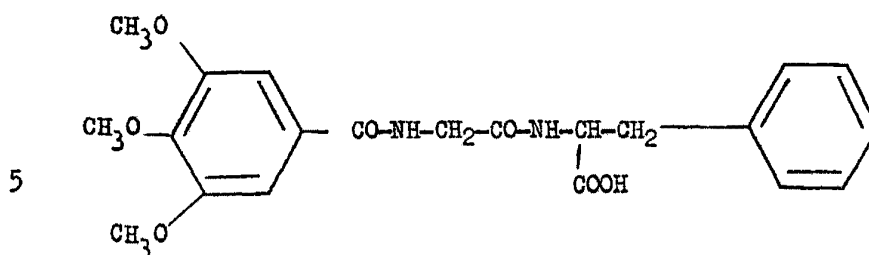


15 Una solución de 9,8 g (0,05 moles) de clorhidrato de éster etílico de glicil-glicina en 50 ml de acetona y 10 ml de piridina es mezclada con agitación a la temperatura ambiente con 11,5 g (0,05 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo. A continuación se sigue agitando durante 1 hora, se separa el disolvente por destilación, se lava con éter el jarabe remanente, se lleva a cristalización con 20 agua, y se recrystaliza en metanol. Rendimiento 7 g. P. de f. 101 - 102°C.



Ejemplo 10

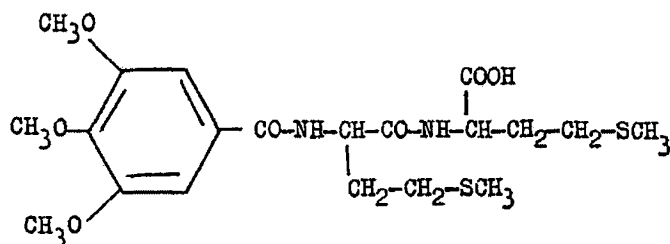
N-[N-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-glicil]-L-fenilalanina



Una solución de 5,5 g (0,025 moles) de glicil-L-fenilalanina en lejía de sosa (3 g de NaOH en 50 ml de agua) es mezclada con agitación a la temperatura ambiente con 5,8 g (0,025 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo. A continuación se sigue agitando durante 1 hora y se acidifica con 30 ml de ácido clorhídrico al 18%. El producto que resulta en forma siruposa es llevado a cristalización con éter y es recristalizado en etanol al 50%. Rendimiento 5 g. P. de f. 199 - 200°C.

15 Ejemplo 11

N-[N-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-metionil]-metionina

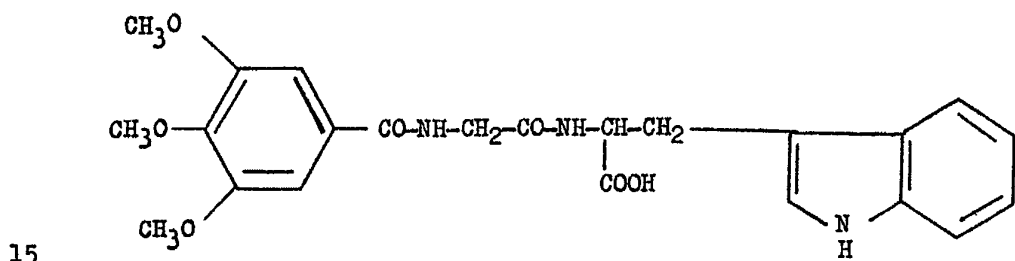




A una solución de 28 g (0,1 moles) de metionil-metionina en lejía de sosa (12 g de NaOH en 200 ml de agua) se añaden con agitación a la temperatura ambiente, gradualmente, 25,3 g (0,11 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo y a continuación se agita
 5 ulteriormente durante 1 hora. Luego se acidifica con 120 ml de ácido clorhídrico al 18%, precipitando la sustancia del título, que es bien lavada con agua y es recristalizada en metanol. Rendimiento 22 g. P. de f. 202 - 203°C.

Ejemplo 12

10 N- γ -N-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-glicil- γ -D,L-triptófano



A una solución de 10,4 g (40 milimoles) de glicil-D,L-triptófano en lejía de sosa (6 g NaOH en 100 ml de agua) se añaden con agitación a la temperatura ambiente, gradualmente, 11,5 g (50 milimoles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo y se agita ulteriormente durante 1 hora. Luego se acidifica con 60 ml de ácido clorhídrico al 18%, precipitando la sustancia del título, que es bien lavada con éter y recristalizada en etanol al 30%. Rendimiento
 20 13 g. P. de f. 130 - 132°C.



1973

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 28 de Julio de 1.972, bajo el número A 6522/72, VI/30 1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

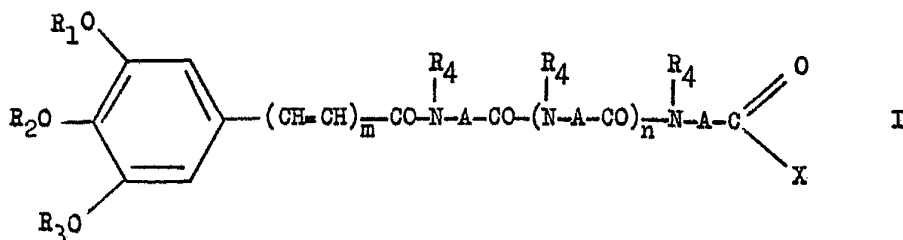
5

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

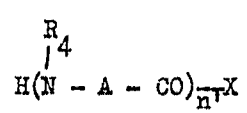
1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I

19.8.73
FC



en donde los diversos grupos A representan radicales divalentes
 iguales o diferentes y significan grupos alcoholeno de cadena
 recta o ramificada con 2 a 11 átomos de carbono o grupos alcohi-
 lideno de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono,
 5 los cuales también pueden estar sustituidos con un grupo carboxi,
 un grupo hidroxilo, un grupo alcoholmercapto con 1 a 4 átomos de
 carbono, un grupo acilmercapto con 1 a 6 átomos de carbono, un
 radical fenilo, o un radical indolilo, los radicales R_4 son tam-
 bién iguales o diferentes entre sí y significan hidrógeno o gru-
 10 pos metilo, o también junto con el miembro A contiguo en cada
 caso y el correspondiente átomo de nitrógeno pueden formar un
 anillo de cinco miembros saturado, que eventualmente contiene un
 grupo oxo, X significa un grupo hidroxilo, un grupo amino o un gru-
 po alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, los radicales R_1 hasta R_3
 15 son iguales o diferentes y son radicales alcoholilo con 1 a 3 áto-
 mos de carbono y los índices m y n poseen los valores 0 ó 1, y
 de sus sales, caracterizados porque de manera de por sí conoci-
 da se hace reaccionar un aminoácido o un péptido de la fórmula
 general

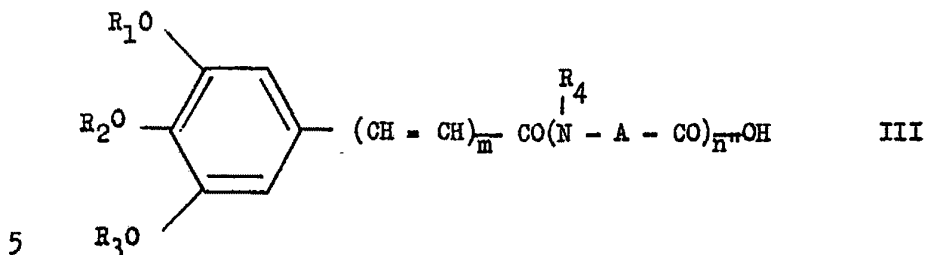
20



en donde R_4 , A y X tienen los significados arriba indicados y n'

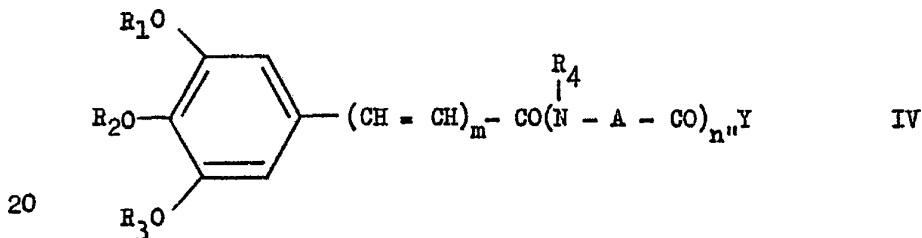


es 1, 2 ó 3, con un derivado de un ácido arilcarboxílico de la fórmula general



10 en donde m, R₁, R₂, R₃, R₄ y A tienen los significados arriba indicados y n es 0, 1 ó 2, pudiendo el grupo carboxilo situado en posición terminal también estar activado o pudiendo también uno o ambos grupos carboxilo terminales en las fórmulas II y III ser parte de un anillo de lactona, y eventualmente en los compuestos obtenidos se desdobla un anillo de lactona presente y/o se saponifica un grupo carboxi esterificado, de manera de por sí conocida, para formar el grupo carboxi.

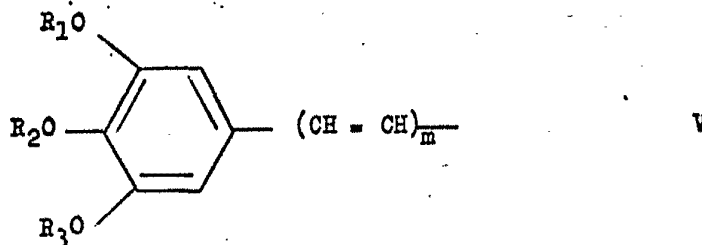
15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de derivado de ácido arilcarboxílico de la fórmula III con grupos carboxi terminales activados se utilizan compuestos de la fórmula general





en donde Y significa un átomo de halógeno, el grupo -N=N, un grupo de la fórmula -OR', -SR' o un grupo de la fórmula -O-SO₃H, -O-PO(OH)₂, -OP(OR')₂, -O-As(OR')₂ o -OCO-R'', y R' significa un radical alcohilo o en el caso de OR' o -SR' también un radical fenilo, un radical para nitro-fenilo, un radical cianometilo o un radical carboximetilo y R'' es un radical alcohilo de cadena recta o ramificada, o un radical alcoxi, un radical fenoxi, un radical carbobenzoxi o, caso de que n'' sea 0, también representa el radical

10



15

3^a.- Procedimiento según una o varias de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque se transforman compuestos de la fórmula I en sus sales.

4^a.- Procedimiento según una o varias de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque grupos carboxilo libres en los compuestos de partida están esterificados.

20

5^a.- Procedimiento según una o varias de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque se emplean com-

27



puestos de partida de la fórmula II, en los cuales el grupo amino a emplear se presenta en su forma activada.

6*.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAL-COXIBENZOILPEPTIDOS.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

27 AGO. 1973

10

P.A.

Alberto de Elzaburu
Per Fodsh.