



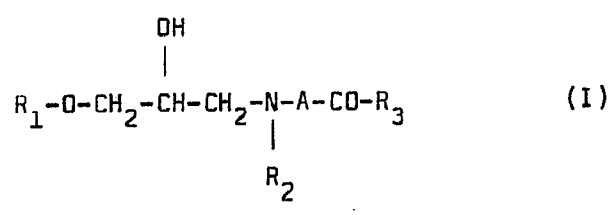
207C

430938

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Introducción a nombre  
 de: BOEHRINGER MANNHEIM G.m.b.H., de na-  
 cionalidad alemana, domiciliada en - -  
 Mannheim-Waldhof (ALEMANIA); por: "PROCE-  
 DIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE  
 AMINOACIDOS".

-----ooo000ooo-----

El presente invento tiene como objeto un procedi-  
 miento para la preparación de derivados de aminoácidos, que  
 responden a la fórmula general I siguiente:



5

en la cual,

R<sub>1</sub> representa un radical naftaleno o indeno eventualmente hi-  
 drogenado, o bien un radical arilo eventualmente sustituido  
 con átomos de halógeno o con una función hidroxilo o amino,  
 o también con un radical alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, al-  
 cohilo, alcoxialcohilo, trifluoroalcohilo, alcoholmercapto,

10



alquenilmercapto, alcoholisulfonilamino, acilamino;

$R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohol inferior o un radical aralcoholo;

5  $R_3$  representa una función hidroxilo o amino o un radical alcoxi, alcoholamino, o dialcoholamino, o una agrupación N-piperazilo eventualmente sustituida en N';

A representa una cadena alcoholeno inferior, eventualmente alcoholada o arilada, que eventualmente lleva una agrupación - carboxi o carbalcoxi suplementaria; por el procedimiento objeto del invento se obtienen los mencionados derivados y sus sales; tanto unos como otros son utilizados para la preparación de medicamentos  $\beta$ -adrenérgicos.

10

Ciertamente, se conocen toda una serie de sustancias adrenérgicas que poseen una estructura análoga (especialmente el producto conocido bajo la denominación comercial de "Propanolol"; véase igualmente la patente belga 716.088 presentada el 4 de junio de 1968 a nombre de la sociedad denominada "SANDOZ S.A." y la solicitud de patente holandesa puesta a inspección pública número 68.01661 presentada el 6 de febrero de 1968 a nombre de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM); no obstante, los compuestos de fórmula I conformes al presente invento se distinguen de los agentes de bloqueo de los  $\beta$ -receptores conocidos por una acción anestésica local de una debilidad inesperada, y por una acción protectora extraordinariamente elevada frente a agresiones anóxicas (inhibición de la glicólisis), al mismo tiempo que son soportados extremadamente bien.

15

20

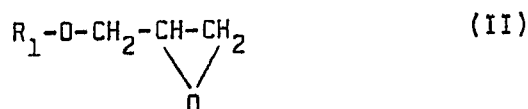
25



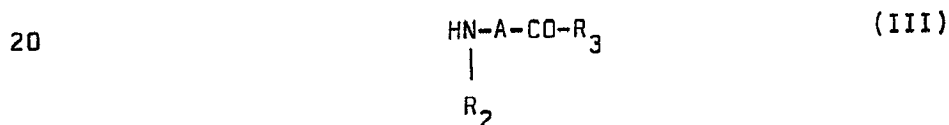
Los compuestos de fórmula I, en los cuales  $R_1$  es un radical naftaleno o un radical fenilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno y/o con agrupaciones alcohilo, alcoxi, alquenilo o alqueniloxi, mientras que  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo o bencilo,  $R_3$  representa una función hidroxilo o amino o un radical alcoxi, alcohilamino, dialcohilamino, o una agrupación N-piperazilo eventualmente sustituida en N', y A representa una cadena alcoholideno inferior, alcoholada o arilada, que eventualmente lleva una agrupación carboxi o carbalcoxi suplementaria, son particularmente activos.

Los compuestos de la fórmula I conformes al presente invento se preparan:

a) Haciendo reaccionar epóxidos que responden a la fórmula general II siguiente:



en la cual  $R_1$  tiene los mismos significados que anteriormente con derivados de aminoácidos que responden a la fórmula general III siguiente:

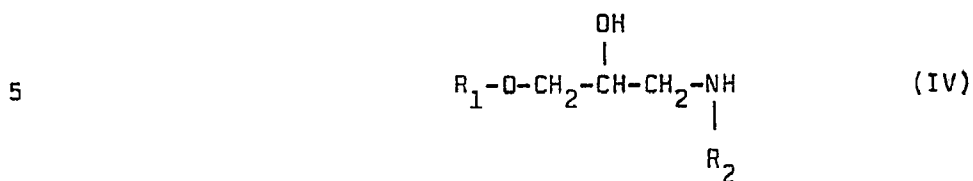


en la cual  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los mismos significados que anteriormente, mientras que se transforma en primer término el



ácido libre en una sal con ayuda de una base orgánica o mineral,  
en el caso en que  $R_3$  represente una función hidroxilo; o

b) Haciendo reaccionar una amina que responde a la fórmula  
la general IV siguiente:



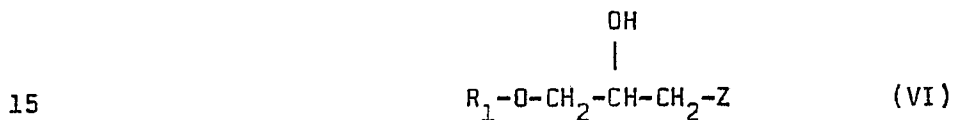
en la cual  $R_1$  y  $R_2$  tienen los mismos significados que anterior-  
mente, con un compuesto que responde a la fórmula general V si-  
guiente:



10 en la cual:

A y  $R_3$  tienen los mismos significados que anteriormente, y  
Z representa una función éster reactivo; o

c) Haciendo reaccionar compuestos que responden a la fó-  
mula general VI siguiente:



en la cual  $R_1$  y Z tienen los mismos significados que anterior-  
mente, con derivados de aminoácidos que responden a la fórmu-  
la general III anterior; o

d) Haciendo reaccionar tetrahidro-oxazinonas que respon-  
den a la fórmula general VII siguiente:

20





efectúa de una manera en sí conocida, con ayuda de ácidos o de bases en solución acuosa, lo cual permite llegar, en el último caso, directamente a las sales conformes al invento.

5 La esterificación de compuestos en los cuales  $R_3$  representa una función hidroxilo y/o el radical A lleva una agrupación carbonilo, se puede efectuar en condiciones de deshidratación, en presencia de un exceso del alcohol correspondiente. La deshidratación de la mezcla de reacción puede realizarse -  
10 por destilación azeótropa con un disolvente que sirve como agente de arrastre (tal como cloruro de metileno o benceno, por ejemplo), bien sea añadiendo sustancias deshidratantes (tales como ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico o un etereato de fluoruro de boro, por ejemplo). Es igualmente posible, en principio, alcoholizar las agrupaciones carboxilo libres, con  
15 ayuda de diazoalcanos.

La transesterificación de compuestos de fórmula I en los cuales  $R_3$  representa una agrupación alcoxi, se efectúa en un exceso de alcohol anhidro que debe ser introducido en cantidad de componente del éster, añadiendo cantidades catalíticas  
20 de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico concentrado, por ejemplo. Sustancias en las cuales  $R_3$  es una agrupación alcoxi pueden transformarse de una manera simple, en amidas, con ayuda de amoníaco o de aminas.

Para realizar la alcoholación en N de compuestos de  
25 fórmula I en los cuales  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, los halogenuros de alcoholilo o de aralcoholilo, o bien los sulfatos o tosilatos de alcoholilo o de aralcoholilo que ventajosamente se hacen



reaccionar en un disolvente inerte de punto de ebullición elevado, tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida, son particularmente bien convenientes.

5 La separación del radical bencilo  $R_2$  se efectúa de una manera simple, por hidrogenación catalítica, utilizando los catalizadores de hidrogenación usuales, tales como níquel Raney o carbono pabadiado, en disolventes polares.

10 Para transformar los ácidos libres de fórmula III en sales, se utilizan preferentemente hidróxidos metálicos fuertemente básicos, tales como hidróxidos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalino-térreos; no obstante, pueden emplearse igualmente bases orgánicas tales como trialcoholamina, por ejemplo.

15 Como compuestos de fórmulas V y VI que llevan una función de éster Z reactivo, es ventajoso emplear halogenuros; igualmente es posible, en principio, emplear ésteres de ácidos sulfónicos todavía más reactivos, tales como por ejemplo los tosilatos, los mesilatos o los brosilatos.

20 Las reacciones indicadas en a) hasta d) se llevan a cabo preferiblemente en un disolvente polar. La dimetilformamida y el tetrahydrofurano, así como isopropanol, n-propanol y otros alcoholes inferiores, son particularmente convenientes como disolventes a este efecto; no obstante, como los productos intermedios, igual que los productos finales, son poco sensibles, la mayor parte de las reacciones se pueden llevar a cabo sin disolvente, en masa fundida.

25

Se obtienen las tetrahydro-oxazinonas de fórmula VII



haciendo reaccionar compuestos que responden a la fórmula general IV con compuestos que responden a la fórmula V, en presencia de una base fuerte.

5 Dado que los compuestos de fórmula I poseen al menos un átomo de carbono asimétrico, se tiene la posibilidad de producir cada vez los isómeros D o los isómeros L buscados, o bien los diastereoisómeros, de una manera en sí conocida, por desdoblamiento de los racematos con ayuda de agentes auxiliares ópticamente activos, o por cristalización fraccionada de  
10 las formas diastereoisómeras. Es evidente que es igualmente posible orientar la síntesis desde el comienzo, en un sentido estereoespecífico determinado, por ejemplo por introducción de derivados ópticamente activos de aminoácidos de fórmula III.

Las sales farmacológicamente asimilables se preparan, por ejemplo, por neutralización de las funciones amino-  
15 libres de los compuestos de fórmula I, con ayuda de ácidos orgánicos o minerales, no tóxicos. A este fin, son particularmente convenientes ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido málico, ácido salicílico,  
20 ácido malónico, ácido maleico o ácido succínico, por ejemplo; en el caso en que  $R_3$  sea una función hidroxilo, mientras que el radical A lleva una agrupación carboxilo, se obtienen sales farmacológicamente asimilables por reacción con una base  
25 fuerte, preferentemente con un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo.

Las nuevas sustancias de fórmula I obtenidas por el



procedimiento conforme al presente invento, así como sus sales, pueden ser administradas en forma líquida o sólida, por vía entérica y por vía parenteral. Se utilizan preferentemente en calidad de medio para inyección, agua que contiene los aditivos usuales de las soluciones para inyección, tales como agentes estabilizadores, aglutinantes o agentes tampón. Entre tales aditivos, se cuentan, por ejemplo, los tampones de tartrato y de citrato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiamino-tetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de peso molecular elevado (tales como poli(óxido de etileno) líquido) para asegurar el control de la viscosidad. Igualmente, pueden introducirse vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, sílices fuertemente dispersadas, ácidos grasos de peso molecular elevado (tales como ácido esteárico), gelatinas, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, polímeros sólidos de peso molecular elevado (tales como polietilenglicoles); los preparados destinados a la administración por vía oral pueden contener igualmente, si se desea, sustancias saporíferas aromatizantes y edulcorantes.

Los ejemplos que van a seguir describen de manera más detallada el procedimiento para la preparación de las nuevas sustancias; no obstante, debe entenderse que estos ejemplos están dados únicamente a título de ilustración del objeto del invento y no tienen ningún carácter limitativo.



EJEMPLO I

N- $\sqrt{1}$ -(2,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil  $\sqrt{1}$ -L- $\alpha$ -alanina.

5 Se calientan conjuntamente en 125 ml de dimetilformamida, 13,35 g (0,15 moles) de L- $\alpha$ -alanina y 6,0 g (0,15 moles) de hidróxido de sodio, hasta que el total haya pasado a disolución. Seguidamente se añaden gota a gota 32,8 g de 2,4-diclorofenoxi-glicidileter, después de lo cual se calienta la mezcla de reacción durante 4 horas a 120°C. Luego se concentra la mezcla de reacción, se disuelve en agua la sal de sodio que se ha separado y se neutraliza la solución con ayuda de ácido clorhídrico 1 N. El precipitado que se forma de esta manera es filtrado con succión, secado, calentado a ebullición con 75 ml de metanol y separado por filtración.

10 Se obtienen 35 g (75,8 % de la teoría) de N- $\sqrt{1}$ -(2,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil  $\sqrt{1}$ -L- $\alpha$ -alanina que funde a 224°C (con descomposición).

De la misma manera se obtienen los compuestos recopilados en la Tabla I siguiente:

TABLA I

20	Denominación química	Punto de fusión en °C	Rendimiento en %
	N- $\sqrt{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -D,L- $\alpha$ -alanina	208 (con descomposición)	60
	N- $\sqrt{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -L- $\alpha$ -alanina	218 - 220	55
25	N- $\sqrt{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -D,L- $\alpha$ -leucina	216 - 217	58



	Denominación química	Punto de fusión en °C	Rendimiento en %
	N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L-isoleucina	208 - 210	55
	N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -valina	218 - 219	69
	N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -L- $\alpha$ -fenil-alanina	208 - 209	53
5	N- $\beta$ -(2-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -alanina	198	48
	N- $\beta$ -(2-alilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -alanina	190	52
	N- $\beta$ -(2-bromofenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -alanina	203-204	71
	N- $\beta$ -(2,5-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -alanina	201-202	91
	N- $\beta$ -(2-bromofenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -L- $\alpha$ -fenilalanina	206-208	68
10	N- $\beta$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -alanina	202	58
	N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -alanina	189-190	74
	N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -L- $\alpha$ -alanina	202-203	77
	N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D- $\alpha$ -alanina	177-178	48
	N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -fenilalanina	201-203	52
15	N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L- $\alpha$ -valina	215-217	50
	N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L-leucina	202-204	58
	N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -D,L-isoleucina	213-215	63
	N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	110 amorfa	43



	Denominación química	Punto de fusión en °C	Rendimiento en %
	Acido N- <u>1</u> -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil <u>7</u> -D,L- $\alpha$ -aminobutírico	211 - 212	65
	N- <u>1</u> -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil <u>7</u> -sarcosina	180	45
5	N- <u>1</u> -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil <u>7</u> -N-isopropil-glicina	amorfa	84
	Acido N- <u>1</u> -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil <u>7</u> -D,L- $\beta$ -aminobutírico	169 - 171 (oxalato)	52
	N-metil-N- <u>1</u> -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil <u>7</u> -D,L- $\alpha$ -alanina	amorfa (sal de sodio)	61
10	N-isopropil-N- <u>1</u> -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil <u>7</u> -D,L- $\alpha$ -alanina	amorfa (sal de sodio)	53
	Acido N- <u>1</u> -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil <u>7</u> - $\alpha$ -amino-isobutírico	243 - 244	66,7
15	Acido N- <u>1</u> -(2-alil-fenoxi)-2-hidroxi-propil <u>7</u> - $\alpha$ -amino-isobutírico	202 - 203	67,0

EJEMPLO II

N-1-( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil 7-N-isopropilglicina

Se ponen en ebullición a reflujo, durante 5 horas, 15 g (0,05 moles) de 2- $\alpha$ -naftiloxi-metil-4-isopropil-tetrahydro-oxazinona-6 juntamente con 6 g (0,15 moles) de hidróxido de sodio, 30 ml de agua y 10 ml de isopropanol. Esto provoca la apertura del núcleo lactona y, por adición de hidróxido de sodio 10 N a la mezcla de reacción concentrada, se obtiene la sal de sodio de N-1-( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil 7-N-isopropilglicina con un rendimiento superior a 90%.

Se obtiene la 2- $\alpha$ -naftiloxi-metil-4-isopropil-tetrahydro-oxazinona-6 utilizada como producto de partida, haciendo reaccionar 38,8 g (0,15 moles) de N-1-( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hi-



droxi-propil  $\bar{\gamma}$ -isopropilamina con 23 g (0,15 moles) de éster metílico de ácido bromoacético, en presencia de 19,5 g (0,15 moles) de diisopropiletilamina en 150 ml de tetrahidrofurano. Se pone en ebullición la mezcla de reacción durante 4 horas a reflujo, y luego se la separa a continuación, por filtración, del bromhidrato que se ha depositado, y se la concentra en vacío. El residuo se recrystaliza en isopropanol y en ligroína y se obtienen 44,1 g (98% de la teoría) de 2- $\alpha$ -naftiloxi-metil-4-isopropil-tetrahidro-oxazinona-6, que funde a 78-79°C (en una mezcla de isopropanol y de ligroína).

### EJEMPLO III

Ester metílico de N- $\bar{\gamma}$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil $\bar{\gamma}$ -D,L- $\alpha$ -alanina.

Se ponen en ebullición a reflujo durante 10 a 14 horas, 6,16 g (0,02 moles) de N- $\bar{\gamma}$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil  $\bar{\gamma}$ -D,L- $\alpha$ -alanina en 50 ml de ácido clorhídrico en solución metanólica. Después de haberse eliminado el disolvente, se tritura el residuo con acetato de etilo y, después de separación por filtración, se obtienen 3,58 g (50% de la teoría) de éster metílico de N- $\bar{\gamma}$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil  $\bar{\gamma}$ -D,L- $\alpha$ -alanina, cuyo punto de fusión es del orden de 144 a 146°C.

De la misma manera se obtiene el éster metílico de N- $\bar{\gamma}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil  $\bar{\gamma}$ -D,L- $\alpha$ -alanina en forma amorfa, con un rendimiento de 58%.



EJEMPLO IV

Ester isopropílico de N- $\sqrt{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{7}$ -sarcosina.

Se calientan durante 4 horas a 100-120°C, 9,8 g.  
5 (0,075 moles) de éster isopropílico de sarcosina con 13,1 g  
(0,08 moles) de 3-metilfenoxi-glicidiléter, después de lo -  
cual se destila en vacío elevado. A partir de la fracción -  
que destila a 160-164°C, bajo un vacío de 0,2 mm de Hg, se  
obtienen con un rendimiento de 65,3% de la teoría, 15,4 g -  
10 de éster isopropílico de N- $\sqrt{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-pro-  
pil  $\sqrt{7}$ -sarcosina.

De la misma manera se obtienen los compuestos re-  
copilados en la Tabla II siguiente:

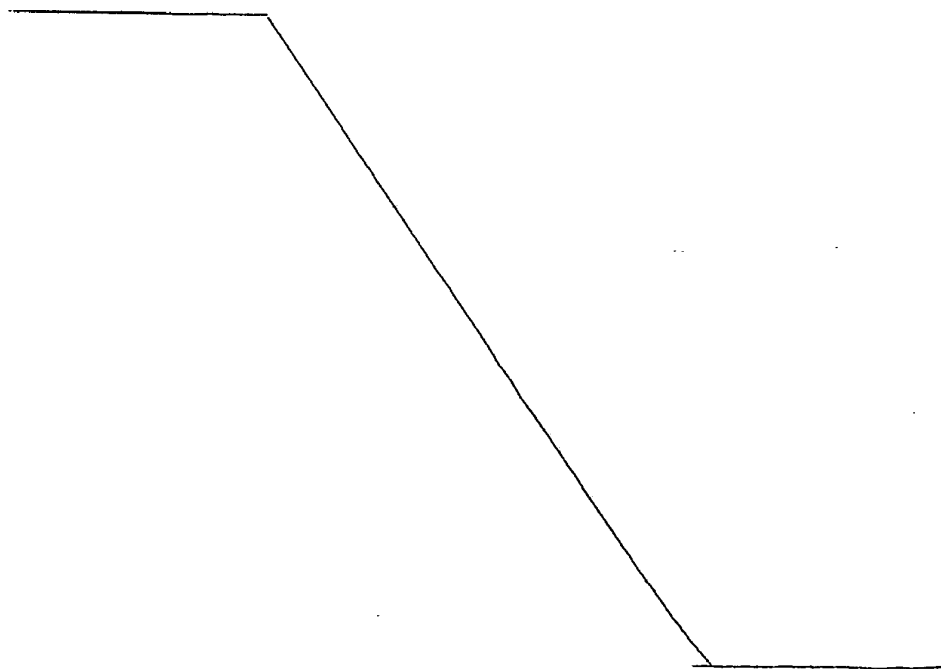


TABLA II

Denominación química	Punto de ebullición °C	mm de Hg	Punto de fusión °C	Rendimiento %
Ester isopropílico de N- $\beta$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	190 - 193	0,01	104	53
Ester isopropílico de N- $\beta$ -(2-bromofenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	170 - 180	0,01	-	57
Ester isopropílico de N- $\beta$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	192 - 194	0,05	-	68
Ester isopropílico de N- $\beta$ -(2-bromofenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	177 - 180	0,01	-	55,6
Ester isopropílico de N- $\beta$ -(3-metoxifenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	181 - 182	0,1	-	59
Ester etílico de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -fenilalanina	-	-	126 - 128 (clorhidrato)	63
Ester dietílico de ácido N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-L-aspártico	-	-	127 - 128 (clorhidrato)	54
Ester isopropílico de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	159 - 161	0,01	-	66
Ester isopropílico de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	210 - 220	0,01	-	60,6



TABLA II (Continuación)

Denominación química	Punto de ebullición °C	mm de Hg	Punto de fusión °C	Rendimiento %
Ester etílico de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxipropil $\sqrt{D}$ , L- $\alpha$ -fenilalanina	-	-	168 - 170 (clorhidrato)	63
Ester etílico de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxipropil $\sqrt{L}$ -leucina	-	-	152 - 153 (clorhidrato)	47
Ester dietílico de ácido N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxipropil $\sqrt{L}$ -aspártico	-	-	125 - 127 (clorhidrato)	66
Ester isopropílico de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxipropil $\sqrt{L}$ - $\alpha$ -alanina	205-210	0,05	-	63
Ester isopropílico de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxipropil $\sqrt{L}$ -glicina	-	-	163 - 164 (clorhidrato)	48
Ester metílico de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxipropil $\sqrt{D}$ , L- $\alpha$ -alanina	-	-	amorfa clorhidrato	53
Ester isopropílico de N- $\sqrt{1}$ -(2-alil-fenoxi)-2-hidroxipropil-3 $\sqrt{D}$ , L- $\alpha$ -alanina	163-166	0,01	-	62





EJEMPLO V

Isopropilamida de N- $\bar{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil  $\bar{7}$ -N-isopropilglicina.

Se calientan a reflujo durante 5 horas, 10,5 g (0,04 moles) de 2-(3-metilfenoxi)-metil-4-isopropil-tetrahidro-oxazinona-6 en 75 ml de isopropanol, conjuntamente con 20 ml de isopropilamina. A continuación se concentra la mezcla de reacción en vacío, y se le añade una solución etérea de ácido maleico, lo cual provoca la precipitación de la isopropilamida de N- $\bar{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil  $\bar{7}$ -N-isopropilglicina en forma de maleato. Se obtienen 14,35 g (82% de la teoría) de este compuesto; el punto de fusión de la sal está comprendido entre 82 y 84°C.

Se obtiene la 2-(3-metilfenoxi)-metil-4-isopropil-tetrahidro-oxazinona-6 utilizada como producto de partida, haciendo reaccionar 0,5 moles de 3-metil-fenoxi-glicidiléter - con 0,5 moles de éster metílico de N-isopropilglicina, en presencia de una base fuerte con impedimento estérico, tal como diisopropil-etilamina) en 75 ml de tetrahidrofurano. Se pone en ebullición a reflujo la mezcla durante 5 horas, y se la somete a una destilación en vacío, después de haber eliminado el disolvente desde ella. En el intervalo de ebullición comprendido entre 171 y 172°C (bajo un vacío de 0,1 mm de Hg) se destilan 9,1 g (69% de la teoría) de 2-(3-metilfenoxi)-metil-4-isopropil-tetrahidro-oxazinona-6.

De la misma manera, se obtienen los compuestos recopilados en la Tabla III siguiente, que son aislados en el estado de bases libres, o en forma de sales.

TABLA III

Denominación química	Disolvente	Punto de fusión en °C.	Rendimiento en %
N-fenilpiperazida de N- $\sqrt{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -glicina	Isopropanol	104 - 105 Base	88,5
Amida de N- $\sqrt{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -glicina	Tetrahidrofurano	91 - 92 Base	71,5
Amida de N- $\sqrt{1}$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -glicina	Tetrahidrofurano	151 Base	91 (producto bruto) 53,8 (isopropanol)
Isopropilamida de N- $\sqrt{1}$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -sarcosina	Isopropanol	109 clorhidrato	86,8
Isopropilamida de N- $\sqrt{1}$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -N-isopropil-glicina	Isopropanol	161 - 163 clorhidrato	70,5
Amida de N- $\sqrt{1}$ -(3-metoxifenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -N-isopropil-glicina	Tetrahidrofurano	77 - 79 Base	99,4 (producto bruto) 73,6 (ciclohexano)
Isopropilamida de N- $\sqrt{1}$ -(3-metoxifenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -N-isopropil-glicina	Isopropanol	110 clorhidrato	61,5



TABLA III (Continuación)

Denominación química	Disolvente	Punto de fusión en °C	Rendimiento en %
Amida de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -N-isopropil-glicina	Tetrahidrofurano	116 - 117 Base	76,2
Isopropilamida de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -N-isopropil-glicina	Isopropanol	92 - 93 Base.	60,9
Fenilpiperazida de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -N-isopropil-glicina	Isopropanol	177 oxalato	55
Metilamida de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -D,L- $\alpha$ -alanina	Tetrahidrofurano	211-213 clorhidrato	71
Amida de N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -D,L- $\alpha$ -alanina	Tetrahidrofurano	200-201 clorhidrato	75
Isopropilamida de N-isopropil-N- $\sqrt{1}$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{1}$ -D,L-alanina	Isopropanol	177-178 clorhidrato	58





EJEMPLO VI

Amida de N- $\bar{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\bar{7}$ -N-bencil-glicina.

5 Se disuelven 18,7 g (0,06 moles) de 2-(3-metil-fenoxi)-metil-4-bencil-tetrahydro-oxazinona-6 en 30 ml de tetrahydrofurano y a continuación se añaden a esta solución lentamente, gota a gota, 50 ml de amoníaco líquido. Luego se somete a la mezcla a agitación durante dos horas, después se la concentra, tras haber evaporado el amoníaco. Se obtienen 19,0 g (96% de la teoría) de amida de N- $\bar{1}$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\bar{7}$ -N-bencil-glicina, que se presenta en forma de un aceite que no cristaliza.

15 Se obtiene la 2-(3-metil-fenoxi)-metil-4-bencil-tetrahydro-oxazinona-6 utilizada como producto de partida, haciendo reaccionar 39,3 g (0,145 moles) de 3-metilfenoxiglicidiléter con 0,145 moles de éster metílico de N-bencilglicina. Se calienta la mezcla de reacción a 125°C durante 4 horas y luego se le añade, tras enfriamiento, tetrahydrofurano; con un rendimiento prácticamente cuantitativo se obtiene 2-(3-metil-fenoxi)-metil-4-bencil-tetrahydro-oxazinona-6.

20 De la misma manera, se obtienen los compuestos recopilados en la Tabla IV siguiente, haciendo reaccionar las oxazinonas correspondientes con amoníaco o con isopropilamina.



TABLA IV

Denominación química	Disolvente	Punto de fusión en °C.	Rendimiento en %
Isopropilamida de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\gamma$ -N-bencil-glicina	Isopropanol	76-80 Base	63
5 Amida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\gamma$ -N-bencil-glicina	Tetrahidrofurano	108-109	91 (producto bruto) 69 (en acetato de etilo)

EJEMPLO VII

Amida de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil  $\gamma$ -glicina

10 Se disuelven 13 g de la amida de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil  $\gamma$ -N-bencilglicina, obtenida conforme al ejemplo VI, en 150 ml de metanol y 15 ml de agua, y luego se acidifica esta solución con ayuda de ácido clorhídrico en solución en metanol, después de haberle añadido 1 g de carbón paladiado (al 10%). En el espacio de 10 minutos, el radical

15 bencilo es separado por hidrogenólisis catalítica. La solución de reacción es luego separada del catalizador mediante filtración con succión, y el producto filtrado es concentrado. Tras

20 recristalización del residuo en metanol, se obtienen 8,1 g (74,6% de la teoría) de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil  $\gamma$ -glicinamida en forma de su clorhidrato que funde a 189°C.

Se obtienen de la misma manera los compuestos recopilados en la Tabla V siguiente:



TABLA V

Denominación química	Disolvente	Punto de fusión en °C	Rendimiento en %
Dimetilamida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	190 - 191 clorhidrato)	89,9
Metilamida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	136 - 137 Base	69,2
Isopropilamida de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	74	76,6
Amida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	185 clorhidrato	69
N-4-metoxifenilpiperazida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	115 - 116 Base	87,1
Amida de N- $\beta$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	121 - 124 Base	94
Isopropilamida de N- $\beta$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	125 - 126	98
Amida de N- $\beta$ -(2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	98	87 (producto bruto) 61,7 (en isopropanol)

TABLA V

Denominación química	Disolvente	Punto de fusión en °C	Rendimiento en %
Isopropilamida de N- $\alpha$ -(2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina	Metanol	92	98 (producto bruto) 71,5 (en acetato de etilo)
Isorpopilamida de N- $\alpha$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil $\beta$ -glicina			98 (producto bruto) 77,4 (en isopropanol)





EJEMPLO VIII

Dimetilamida de D,L-N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\gamma$ -alanina

Se calientan a ebullición durante 10 a 15 horas, 10,8 g (0,05 moles) de D,L-N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\gamma$ -amina juntamente con 18 g (0,1 moles) de dimetilamida de ácido D,L- $\alpha$ -bromopropiónico y 13 g (0,05 moles) de diisopropiletilamina en 50 ml de dioxano que ha sido purificado sobre óxido de aluminio. Seguidamente, se separa por filtración, se evapora el producto filtrado, el residuo se recoge con acetato de etilo y la capa orgánica se extrae con ácido clorhídrico 1 N. Por extracción, a partir de la fase acuosa que se alcaliniza, se obtienen 12,4 g (78,5% de la teoría) de dimetilamida de D,L-N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\gamma$ -alanina; el clorhidrato correspondiente funde a 195-196°C.

La D,L-N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\gamma$ -amina - utilizada como producto de partida se prepara del siguiente modo:

Se calientan a reflujo durante 3 1/2 horas, en presencia de 3 ml de piridina, 60 g (0,3 moles) de  $\alpha$ -naftilglicidiléter conjuntamente con 44,1 g (0,3 moles) de ftalimida en 300 ml de n-butanol- A continuación se separa mediante filtración con succión el precipitado que se ha formado, y se tritura con agua y con éter el residuo que subsiste después de evaporación del disolvente en vacío. Se obtienen 88,5 g (85% de la teoría) de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-hidroxi-propil- $\gamma$ -ftalimida (que funde a 136-138°C), que se calienta a ebullición durante 2 horas, con-



juntamente con 13,6 g (0,27 moles) de hidrato de hidrazina en 1,3 litros de etanol. A continuación, la mezcla de reacción en friada se acidifica con ácido clorhídrico, se separa mediante filtración con succión el precipitado que se ha formado, se le lava con agua y se evapora en vacío el producto filtrado. El -  
5 residuo se recoge con agua, se alcaliniza fuertemente y se le extrae con éter, tras adición de tetrahidrofurano. Se separa la capa orgánica, se evapora en vacío y se destila el residuo en un vacío de 0,2 mm de Hg. Se obtienen 37,5 g (68,5% de la  
10 teoría) de D,L-N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil  $\beta$ -amina que hierve a 172-182°C.

De la misma manera, con un rendimiento de 53% de la teoría, se obtiene la isopropilamida de D,L-N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil  $\beta$ -alanina que funde a 187-188°C., haciendo  
15 reaccionar la D,L-N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil  $\beta$ -amina con isopropilamida de ácido  $\alpha$ -bromopropiónico.

La actividad de bloqueo de los  $\beta$ -receptores cardíacos de un compuesto sometido al estudio farmacológico, del que ahora se dan explicaciones, puede ser evaluada determinando la  
20 inhibición de la glicólisis anaerobia en el miocardio de ratas no anestesiadas. Este tipo de inhibición constituye una propiedad típica de los biocatalizadores de bloqueo de los  $\beta$ -receptores.

Los ensayos se han efectuado con ratas de raza Sprague-Dawley que pesan entre 160 y 200 g aproximadamente. Los -  
25 compuestos utilizados en estos ensayos han sido administrados por vía intraperitoneal a ratas que no habían sido anestesiadas,



y que estaban en ayunas desde hace 14 horas. Quince minutos -  
después de la administración de un compuesto sometido a los en-  
sayos, los animales han sido sometidos a la acción de una mez-  
cla gaseosa de carencia que contiene 5% de oxígeno y 95% de -  
5 nitrógeno. En cada serie de ensayos, cinco animales han sido  
colocados simultáneamente en una jaula de "Plexiglas". (denomi-  
nación comercial) que comprende 5 celdas separadas (un animal  
por celda, cada una de las cuales tiene un volumen de 1,5 li-  
tros). La mezcla gaseosa ha sido introducida en cada jaula du-  
10 rante 20 minutos, con un caudal de 3,5 litros en total duran-  
te los cinco primeros minutos y luego después con un caudal de  
2,5 litros/minuto durante los otros quince minutos. Una vez ha  
terminado la agresión anóxica, se han matado las ratas acogo-  
tándolas a la altura del cuello, vaciándolas de su sangre y re-  
15 tirándoles sus corazones. La punta del corazón ha sido rápida-  
mente separada, lavada con ayuda de agua destilada congelada y  
secada en papel de filtro, después de lo cual ésta ha sido pe-  
sada. Las muestras de los tejidos cardíacos han sido humedeci-  
das con 5% de ácido tricloroacético para ajustarles a 2 ml de  
20 fluido por 100 mg de tejido. Seguidamente las muestras han si-  
do homogeneizadas y centrifugadas. Se ha valorado el glicógeno  
presente en la parte que sobrenada, conforme al método de Lon-  
gley y Roe. Los resultados están recopilados en la Tabla VI  
siguiente.

25 Los resultados que figuran en esta Tabla se basan en  
ensayos que conciernen por lo menos a cinco ratas por compuesto  
y por dosis. El promedio de los diferentes resultados de ensayo



da valores de glicógeno cardíaco comprendidos entre 150 y 200 mg % para animales testigo no tratados, y comprendidos entre 10 y 25 mg % para animales sometidos a la agresión anóxica. El contenido de glicógeno en el corazón de una rata, a continuación de una hipoxia de 20 minutos, constituye una medida de -  
5 la eficacia de los compuestos sometidos a ensayo, teniendo en cuenta la toxicidad, por inyección por vía intravenosa, la DL<sub>50</sub> y las dosis administradas.

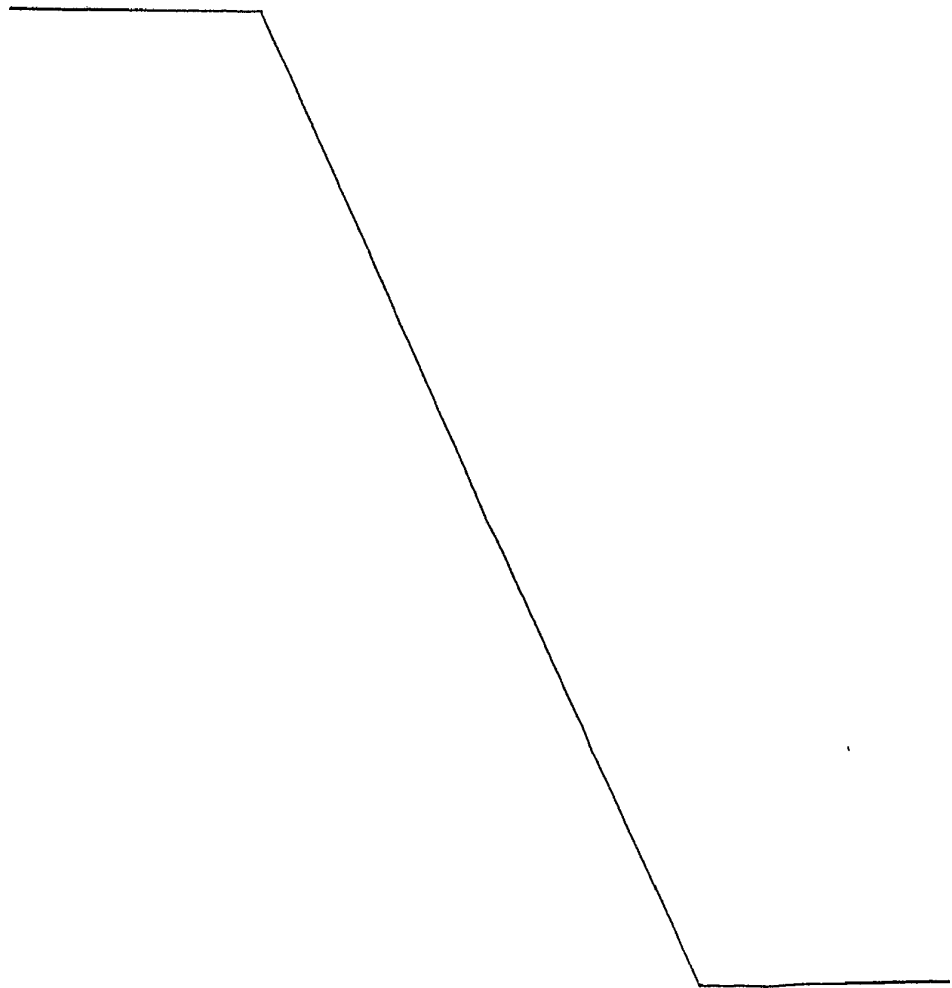


TABLA VI

BLOQUEO DE LOS  $\beta$ -RECEPTORES (EN LAS RATAS)

Compuesto	DL <sub>50</sub> en los ratones (en mg/kg)	Dosificación administrada en mg/kg por vía intraperitoneal	Contenido de glicógeno del corazón, 20 minutos después de la agresión anóxica (en mg %)
N-(2,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	>100*	20	53
N-(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	>100*	10 20	65 108
N-(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-L- $\alpha$ -alanina	>100*	20	38
N-(2-bromofenoxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	>100*	20	212
N-(2,5-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	>50*	20	196
N-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	>100*	20	122
N-( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	>204	10 20	51 168
N-( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -fenilalanina	>100*	20	51
Ester isopropílico de N-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	>100*	10	33





TABLA VI (continuación)  
 BLOQUEO DE LOS  $\beta$ -RECEPTORES (EN LAS RATAS)

Compuesto	DL <sub>50</sub> en los ratones (en mg/kg)	Dosificación administrada en mg/kg por vía intraperitoneal	Contenido de glicógeno del corazón, 20 minutos después de la agresión anóxica (en mg %)
Ester isopropílico de N- $\beta$ -(2-bromofenoxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	>100*	10	32
Ester dietílico de ácido N- $\beta$ -(3-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -fenilalanina	>100*	10	34
Ester isopropílico de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	87	10	49
Ester isopropílico de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -alanina	>100*	10	69
Ester etílico de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil-D,L- $\alpha$ -fenilalanina	>50	10	45
Isopropilamida de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-N-isopropil-glicina	46	1 10 20	61 149 170
N-fenilpiperazida de N- $\beta$ -(3-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-glicina	54	20	44
Amida de N- $\beta$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil-glicina	>100*	10	30
Isopropilamida de N- $\beta$ -(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-propil-N-isopropil-glicina	73	20 50	59 76

TABLA VI (Continuación)

BLOQUEO DE LOS  $\beta$ -RECEPTORES (EN LAS RATAS)

Compuesto	DL <sub>50</sub> en los ratas (en mg/kg) vía intraperitoneal	Dosificación administrada en mg/kg por ratas	Contenido de glicógeno del corazón, 20 minutos después de la agresión anóxica (en mg %)
Amida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\beta$ -N-isopropil-glicina	>100*	1 5 10 20	54 86 102 165
Isopropilamida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\beta$ -N-isopropil-glicina	35	1 20	30 152
Fenilpiperazida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\beta$ -N-isopropil-glicina	99	1 5 20	62 90 117
Amida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\beta$ -N-bencil-glicina	~ 60	10	27
Amida de N- $\beta$ -( $\alpha$ -naftiloxi)-2-hidroxi-propil- $\beta$ -glicina	>100	20	53
Amida de N- $\beta$ -(2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-propil- $\beta$ -glicina	> 50	20	52
Isopropilamida de N- $\beta$ -(2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-propil- $\beta$ -glicina	~ 60	20	49
N- $\beta$ -(2-bromofenoxi)-2-hidroxi-propil- $\beta$ -L- $\alpha$ -fenilalanina	>100*	20	193
A**	70	10 50	19 42

\* No ha sido posible determinar con estos compuestos sometidos a los ensayos, una DL<sub>50</sub> (dosis con la que mueren 50% de los animales) en el caso de la administración por vía intravenosa, por razón de la insuficiente solubilidad de los compuestos en cuestión.

\*\* El compuesto A es 1-para-nitrofenil-2-isopropilamino-etanol (INPEA).





Los resultados de los ensayos muestran que todos los compuestos obtenidos conforme al presente invento poseen o bien una mayor eficacia, es decir un efecto protector comparable para una dosis menor, o bien una toxicidad menor que la del compuesto utilizado a título comparativo. El compuesto utilizado a título comparativo, que es 1-para-nitrofenil-2-isopropilamino-etanol (conocido en el comercio bajo la denominación de "INPEA") no asegura ninguna protección en una dosis de 10 mg/kg administrada por vía intraperitoneal; sólo con una dosis de 50 mg/kg administrada por vía intraperitoneal es cuando ejerce en un grado incompleto una protección frente al empobrecimiento con glicógeno que sobreviene en el caso de agresión anóxica. Los compuestos conformes al presente invento tienen por lo tanto, de manera inesperada, una eficacia superior a la de los compuestos conocidos y aportan, por esta razón, una valiosa contribución a la técnica considerada.

La dosis con la cual los nuevos compuestos conformes al presente invento deben ser administrados, depende de la edad, del peso y del estado del paciente tratado. De una manera general, para la administración por vía oral, la dosis unitaria preferida del componente activo asociado con un diluyente o con un lubricante farmacéutico apropiado, está comprendida entre 1 y 40 mg, cuatro veces por día. En general, la dosis administrada por vía oral está comprendida entre 20 y 40 mg, mientras que la dosis administrada por vía intravenosa está comprendida generalmente entre 1 y 5 mg, cuatro veces por día.

Los nuevos compuestos obtenidos conforme al presente



invento pueden ser administrados según todas las formas usuales. Por ejemplo, en lo que concierne a la administración por vía oral, los componentes activos pueden ser administrados en formas líquidas o sólidas que constituyen dosis unitarias. En 5 entre las formas sólidas se cuentan las cápsulas, los comprimidos, los polvos, las píldoras y formas análogas, y entre las formas líquidas se cuentan las suspensiones y las soluciones acuosas (según la concentración deseada), aromatizadas de manera apropiada, y las suspensiones y soluciones en aceite, - 10 aromatizadas o saporificadas en las que se pueden utilizar - aceites comestibles tales como aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de coco, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, o mezclas de estos aceites, o análogos.

Para preparar compuestos tales como comprimidos y 15 otras fórmulas en el estado comprimido, los compuestos pueden ser asociados con cualquier sustancia compatible y comestible apropiada para dar lugar a comprimidos, utilizada en la práctica farmacéutica, tal como, por ejemplo, fécula de maíz, lactosa, ácido esteárico, estearato de magnesio, talco, metilcelulosa y análogos. 20

Igualmente, los compuestos obtenidos conforme al - presente invento pueden ser mezclados con coadyuvantes apropiados con fines de preparación de cápsulas blandas o de gelatina dura, susceptibles de ser resorbidas, utilizando las - 25 técnicas usuales en farmacia.

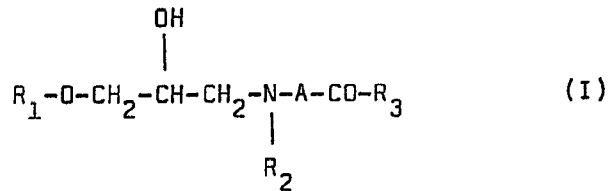
Además, los compuestos obtenidos conformes al presente invento pueden ser utilizados en la forma de sus solu-



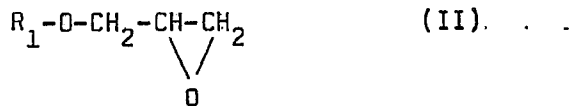
ciones o de sus suspensiones que son convenientes para la administración por vía parenteral.

N O T A

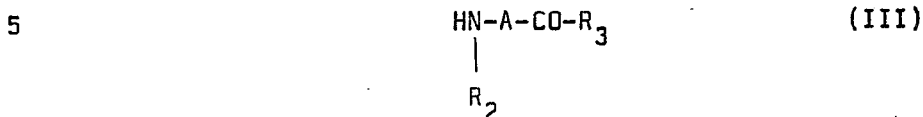
5 1.- Procedimiento de preparación de derivados de aminoácidos de fórmula I



10 en la cual R<sub>1</sub> representa un radical naftaleno o indeno eventualmente hidrogenado o un radical arilo eventualmente sustituido con átomos de halógeno o con funciones hidroxilo o amino o también por radicales alcoxi, alqueni-  
 15 lo, alqueni-  
 20 loxi, alcoholilo, alcoxialcoholilo, trifluoroalcoholilo, alcoholilmercapto, alqueni-  
 lmercapto, alcoholil-sulfonilamino, acilamino; R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholilo inferior o un radical aralcoholilo; R<sub>3</sub> representa una función hidroxilo o amino o un radical alcoxi, alcoholilamino o dialcoholilamino, o una agrupación N-piperazilo eventualmente sustituida en N'; A representa una cadena alcoholileno inferior, eventualmente alcoholilada o arilada, que eventualmente lleva una agrupación carboxi o carbalcoxi suplementaria, así como las sales farmacológicamente asimilables de estos derivados, caracterizado porque se hacen reaccionar epóxidos que responden a la fórmula general II siguiente:



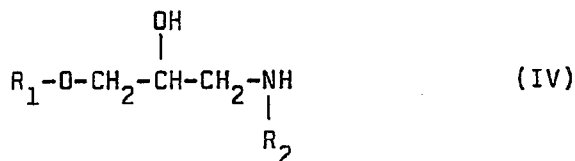
en la cual  $R_1$  tiene los mismos significados que anteriormente, con derivados de aminoácidos que responden a la fórmula general III siguiente:



en la cual:  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los mismos significados que anteriormente, mientras que se transforma en primer término el ácido libre en una sal con ayuda de una base orgánica o mineral, en el caso en que  $R_3$  represente una función hidroxilo.

10

2.- Procedimiento, según reivindicación anterior, caracterizado porque se hace reaccionar una amina que responde a la fórmula general IV siguiente:



15

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los mismos significados que anteriormente, con un compuesto que responde a la fórmula general V siguiente:



en la cual: A y  $R_3$  tienen los mismos significados que anteriormente y Z representa una función de éster reactivo.

20

3.- Procedimiento, según reivindicaciones anterior-





do de una manera cualquiera, y se transforman eventualmente las bases o los ácidos libres obtenidos de esta manera, en sales de ácidos o de bases farmacológicamente inofensivos.

5 5.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINODACIDOS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 OCT. 1974

*Juan*

*76*