



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		25-4-75

PATENTE DE INVENCION

P.- 60.335

12496-77/3668
Chinain Case: 459

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
FE-928	29-4-74	Hungría
CI-1558	26-3-75	Hungría

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO 7C	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINOACIDOS"

71 SOLICITANTE (S)
CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-5 T6 u., Budapest IV., Hungría

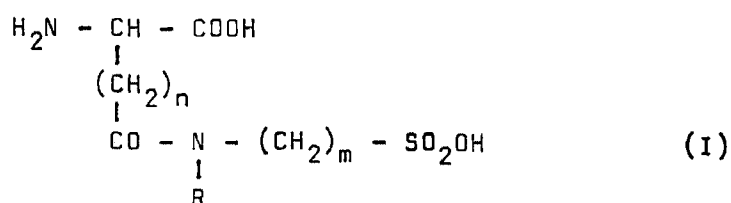
72 INVENTOR (ES)
László Feuer, Árpád Furka, Ferenc Sebestyén, Jolán Szepespartaky de Hercsel y Erzsébet Dobay de Bendefy

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

1 Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de aminoácidos.

Los nuevos compuestos preparados de acuerdo con el invento corresponden a la fórmula general (I)




en donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, n significa un número entero comprendido entre 1 y 3, y m significa 2 ó 3.

15 Las sales y los isómeros ópticamente activos de los compuestos anteriores están incluidos también en el alcance del invento.

Ciertos nuevos compuestos de acuerdo con el invento poseen propiedades farmacéuticas valiosas, mientras que otros tipos pueden emplearse como intermedios en la producción de compuestos con valiosas propiedades fisiológicas o farmacéuticas.

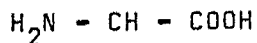
20 Respecto a sus actividades biológicas, un tipo notablemente ventajoso representativo de los nuevos compuestos de acuerdo con el invento es la gamma-L-glutamil-taurina de la fórmula

25



30

1



(XXIV)

5

Este compuesto posee amplios efectos terapéuticos y preventivos en alteraciones patológicas vinculadas directa o indirectamente a las lesiones del "AGAS" (Aerobiospherical-Genetical-Adaptational-System) Sistema de adaptación genético-aerobiosférico.

Para aclarar la idea del AGAS, se enumerarán los tejidos y órganos más importantes que constituyen el sistema.

15

a) superficies de separación biológicas que forman el límite entre el organismo y la atmósfera como biosfera (piel y otras estructuras dérmicas, cornea y conjuntiva, boca y cavidad faríngea, tracto respiratorio y pulmones);

20

b) el sistema del esqueleto y las extremidades (huesos tubulares y esponjosos, articulaciones esféricas, la membrana sinovial, la musculatura del esqueleto);

25

c) los órganos que participan en la regulación del balance de ión terrestre (el sistema de transporte transepitelial, las vellosidades intestinales y los túbulos renales);

30

d) los dientes que tienen raíces requeridos para la desintegración de alimentos sólidos (con la encía y fijados por la raíz);

e) los órganos terrestres de oído, gusto y que

1 forman el sonido.

Los compuestos preparados de acuerdo con el presente invento ejercen una influencia terapéutica biológicamente favorable sobre los órganos del sistema anterior, así como también sobre sus tejidos.

Además, incluso en relación con el sistema AGAS, los compuestos de acuerdo con el invento ejercen los efectos siguientes:

Efecto radioprotector, efecto promotor de la curación de heridas, efecto de activación general del mesenquima, protección frente al peligro aumentado de las infecciones y contaminaciones de la membrana mucosa y la piel (la producción por el lisozima de la membrana mucosa húmeda, el desarrollo de epitelio ciliado en el tracto respiratorio, etc), protección aumentada frente a las infecciones de la piel por virus y por hongos.

Frente a los efectos de fatiga (stress) significativamente aumentados de la vida terrestre (por ejemplo alteraciones meteorológicas y vigorosas diurnas, peligro aumentado de lesión) los compuestos tienden a estabilizar el síndrome de adaptación, evitando simultáneamente daños en el tejido periférico causado por glucocorticoides (por ejemplo daños en los tejidos conjuntivos, en la matriz ósea, etc.).

El desarrollo de las inmunohomeostasis (el reconocimiento aumentado de las células propias del organismo o las células extrañas).

Los compuestos de acuerdo con el invento ejercen sus actividades en parte directamente y en parte a través del control del metabolismo de la vitamina A, por la

1 producción de más metabolitos polares de la vitamina A. Esta actividad es semejante a la ejercida por la paratormone sobre la enzima 25-hidroxi-colecalciferol-1- α -hidroxilasa de los túbulos renales. Los hechos anteriores explican las
5 diversas actividades bioquímicas, farmacológicas y terapéuticas amplias y de los compuestos de acuerdo con el invento.

A) Efectos del carácter de la vitamina A:

a) Efectos farmacológicos y bioquímicos:

10 Efecto promotor de la incorporación de sulfato marcado radiactivamente en el cartílago de ratas, y en el cristalino del ojo, el hígado y los tejidos de los pulmones del embrión de pollo; efecto promotor de la incorporación de fósforo marcado radiactivamente en el cartílago de ratas;
15 efecto promotor de la síntesis de condroitidin-sulfato; efecto que influye favorablemente en la duración de heridas, incluso la curación retardada de heridas causada por la administración de cortisona en ratas y perros; efecto que aumenta la desgranulación de los mastocitos; el efecto
20 potenciador de la vitamina A en el caso de la hipovitaminosis o hipervitaminosis experimental en ratas y pollos; efecto de moderación sobre la úlcera de tensión en ratas; efecto que aumenta la producción de lisozima; efecto que influye sobre la renovación de los elementos traza (sílice, cobre, zinc, manganeso, flúor);
25 efecto que estimula la formación del epitelio; efecto que aumenta la actividad de fosfatasa alcalina; efecto ejercido sobre la formación de bolsas inducidas por el efecto local de la vitamina A; una parte muy plana de la curva de dosis-respuesta y un cambio en el
30 signo de control previo para dosis elevadas; efecto activa-

1 dor del aparato de GOLGI; efecto promotor de la formación
de células especiales del riñón de forma de cáliz; efecto
que aumenta la concentración de vitamina A en suero.

b) Empleo en la terapia química:

5 Queratoconjuntivitis seca; síndrome de Sjörgen;
rino-laringo-faringitis seca; ozaena, bronquitis crónica;
sinobronquitis; mucoviscidosis; inclinación de neumopatías
de la infancia; paradontosis; disposición aumentada de la
10 piel y la membrana de la mucosa a las infecciones produci-
das por virus y hongos; antagonismo a la cortisona; heridas
y lesiones de operación de la membrana mucosa; erosio coli;
grupo pruritis; perturbaciones de los sentidos del sabor y
el gusto.

15 B) Efectos del carácter de carencia de vitamina A:

a) Efectos farmacológicos y bioquímicos:

Efecto de disminución transitoria del azúcar
en sangre; efecto que aumenta la fosfaturia y disminuye el
nivel de fosfato en suero; efecto radioprotector; en ensa-
20 yos en el laberinto en animales inactivos un efecto promo-
tor al alcanzar la tarja; efecto moderador de la fluorosis
experimental y la intoxicación con cadmio; efecto que dis-
minuye los síntomas del latirismo experimental; efecto que
aumenta la secreción de adenosin-monofosfato cíclico del
25 riñón; efecto que aumenta la actividad enzimática de la ti-
rosin-aminotrasferasa del hígado.

b) Empleo en terapia clínica:

30 Menos lesiones graves por irradiación; vitili-
go; hipotonía muscular; efecto sicoenergizante; efectos que
influencian favorablemente los estados gerontológicos invo-

1 lucionales y las funciones mnésticas; disposición queloidal; espondilosis anquilopoética; trastornos de los órganos loco
motores de origen detritionales; fundus esclerótica; amiloi
dosis, morfea; mastopatía fibrocística.

5 Las duraciones del tratamiento con los compues
tos de acuerdo con el invento son muy diferentes. En una do
sis oral de 5 µg de la sustancia activa químicamente pura
administrada tres veces al día algunos de los pacientes lle
gan a verse libres del síntoma después de dos semanas (por
10 ejemplo, en el caso de la rino-laringo-faringitis sicca),
para el tratamiento de ciertas enfermedades se necesitan
uno o dos meses (por ejemplo, parodontosis, síndrome de
Sjögren), mientras que en el caso de otras enfermedades se
requieren períodos de tratamiento de tres a seis meses (por
15 ejemplo, la espondilosis anquilopoética).

Los compuestos de acuerdo con el invento pue
den convertirse en composiciones cosméticas o farmacéuti
cas para empleo en la terapia humana o veterinaria. Estas
composiciones pueden contener los compuestos de acuerdo con
20 el invento como único ingrediente activo o en combinación
con otras sustancias biológicamente activas. Los agentes
activos de acuerdo con el invento se administran preferible
mente tres veces al día en dosificaciones de 50 a 500 nano
gramos/kg de peso corporal.

25 Una tableta contiene de 2 a 20 microgramos,
preferiblemente aproximadamente 10 microgramos del ingre
diente activo mezclados con excipientes biológicamente iner
tes (por ejemplo, lactosa, almidón) y sustancias auxiliares
usuales (por ejemplo agentes de granulación y lubricantes,
30 tales como polivinil-pirrolidona, gelatina, talco, esteara-

1 to de magnesio, sílice ultrafina, etc.). Teniendo en consi-
deración la dosis muy baja para obtener una dispersión uni-
forme de la sustancia activa en la tableta es preferible
mezclar el principio activo en la forma de solución con la
5 masa de la tableta antes de la granulación y preparar una
mezcla homogénea empleando una amasadora mecánica. La muy
baja dosis eficaz requerida permite preparar el principio
activo a escala de laboratorio grande, incluso para la pro-
ducción de varios millones de tabletas, a un precio acepta-
10 ble. El principio activo es estable y por consiguiente las
tabletas pueden almacenarse durante largo tiempo. El conte-
nido de principio activo de las tabletas en depósito o de
las cápsulas encapsuladas puede ser entre 10 a 30 μg .

Los preparados inyectables que contienen el
15 principio activo en ampollas en polvo mezclado opcionalmen-
te con un diluyente soluble en agua biológicamente indife-
rente contienen preferiblemente de 5 a 10 μg del principio
activo por ampolla. La aplicación parenteral puede ser in-
tramuscular, subcutánea o intravenosa. El principio activo
20 en las concentraciones dadas no irrita los tejidos o las
paredes de los vasos y puede aplicarse también en forma de
infusión.

Los supositorios pueden prepararse con un con-
tenido de principio activo de 2 a 20 μg , preferiblemente 10
25 μg , empleando manteca de cacao o cualquier cera o grasa sin-
tética (por ejemplo, masa de Imhausen, GFR) aplicable para
este fin.

Los ungüentos para fines dermatológicos o cos-
méticos preparados con las bases de ungüento hidrófilas o
30 hidrófobas usuales (por ejemplo colesterol, parafina, glice

1 rina, lanolina, aceite de linaza, etc.) pueden tener un contenido de principio activo de 0,1 a 1,0 $\mu\text{g/g}$.

Los preparados en aerosol pueden contener el principio activo en una concentración de 0,1 a 1,0 $\mu\text{g/g}$.

5 Las tabletas perlinguales pueden tener un contenido de principio activo de aproximadamente 10 μg por tableta y un tiempo de degradación de 0,5 a 1 hora.

10 Los polímeros con elevados pesos moleculares que tienen un efecto retardado también pueden prepararse, por ejemplo en forma de suspensiones con un contenido de principio activo de 1 a 5 $\mu\text{g/g}$. Similarmente, los preparados inyectables con efecto retardado pueden prepararse a partir de los polímeros o de las sales de los compuestos de acuerdo con el invento con bases orgánicas de elevados pesos moleculares (por ejemplo protamina, histona). Estas composiciones pueden contener el principio activo en una cantidad de 10 a 20 μg por ampolla.

15 Los polvos dermatológicos y cosméticos pueden tener un contenido de principio activo de 0,1 a 1 $\mu\text{g/g}$ y contener los excipientes usuales (por ejemplo, talco).

20 Las gotas para los ojos aplicadas con fines oftalmológicos y los ungüentos miscibles o inmiscibles con las lágrimas tienen un contenido de principio activo de 0,1 a 1,0 $\mu\text{g/g}$.

25 Con fines pediátricos la dosificación más preferida es 0,3 μg de principio activo por kg de peso corporal.

Todas las composiciones estériles se preparan preferiblemente por filtración estéril.

30 Diversas combinaciones de los preparados ante-

1 riores que contienen los compuestos de acuerdo con el inven
to aumentan, complementan o modifican el efecto preventivo,
terapéutico o cosmético deseado. Principalmente, se mencio-
narán los componentes suplementarios para combinación siguien
5 tes:

Vitamina A, vitamina C, vitamina E, vitamina
K, elementos traza, cortisona y sus derivados, progesterona,
hormonas de la glándula tiroides, productos de efecto
radiomiméticos y munosupresivos, sicofármacos (especialmen-
10 te tranquilizantes o timolépticos), compuestos de órgano-
-silicio, preparados gerontológicos, antidiabéticos orales,
antiflogísticos, antihistamínicos, etc. La dosificación de
los componentes en la combinación es generalmente idéntica
cuando se emplean independientemente dosificaciones terapéu-
15 ticas usuales.

Los compuestos de acuerdo con el invento pue-
den aplicarse además como aditivos en premezclas terapéuti-
cas y nutritivas. Empleados en tales composiciones los com-
puestos aumentan la ganancia de peso y disminuyen la deman-
20 da de vitamina A y/o aumentan la absorción y metabolismo de
la vitamina A. Los compuestos mejoran la absorción y aumen-
ta el nivel de los elementos traza en la sangre. Cuando se
emplean como aditivos de alimentos, pueden administrarse a
los animales en una dosificación oral diaria de 100 a 300,
25 preferiblemente aproximadamente 200 nanogramos/kg de peso
corporal. Esto corresponde generalmente a una concentración
de 1 a 2 μg por kg de alimento (es decir 1 a 2 mg/toneladas
ó 0,001 a 0,002 ppm) cuando se mezclan con el alimento del
animal. Considerando la muy baja concentración requerida,
30 los compuestos de acuerdo con el invento pueden mezclarse

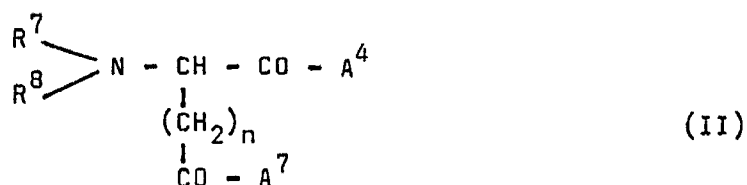
1 con las premezclas de vitamina o microcápsulas que contie-
 nen otros valiosos aditivos para alimentos o pueden adminis-
 trarse como un aditivo del agua de beber o de la sal que la
 men. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden emplear
 5 se también con fines veterinarios en forma similar a los
 aplicados en la terapia humana (epitelización curación de
 heridas, fracturas de huesos, etc.).

Es una característica estructural común de los
 compuestos que tienen la fórmula general (I) que contienen
 10 un resto del ácido dicarboxílico sustituido en la posición
 α cuyo grupo ω -carboxi está unido por un enlace amido
 a un grupo amino primario o secundario que contiene en di-
 cha cadena de alcoholilo, además de otros sustituyentes, un
 grupo fuertemente ácido en la posición ω .

15 Los compuestos de la fórmula general (I) o sus
 sales o isómeros ópticamente activos pueden prepararse de
 acuerdo con el invento como sigue:

Se hacen reaccionar compuestos de la fórmula
 general (II)

20



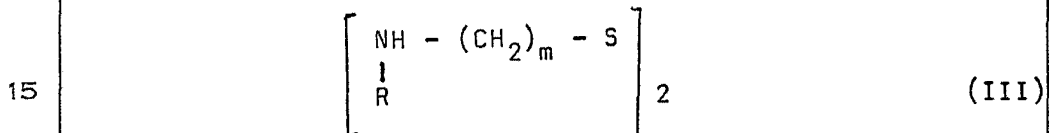
25

en donde R^7 significa un grupo aralcoholilo, formilo, trifluo-
 roacetilo o p-toluensulfonilo, un grupo benciloxicarboni-
 lo, un grupo $-\text{CO}-$ o un grupo de la fórmula $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}-$ (en la
 "
 O

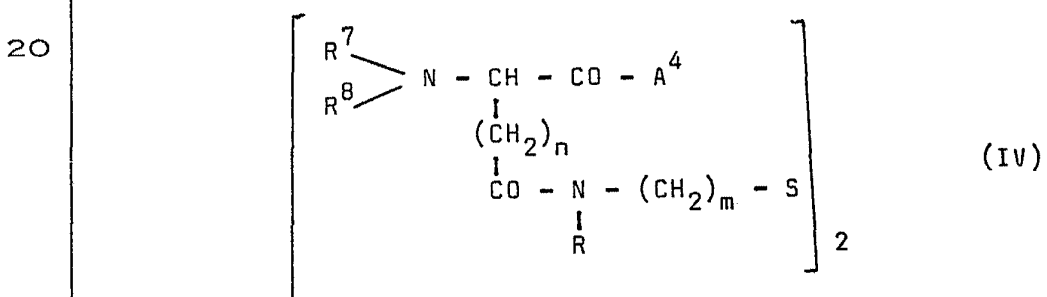
30

que R^{15} significa un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de car

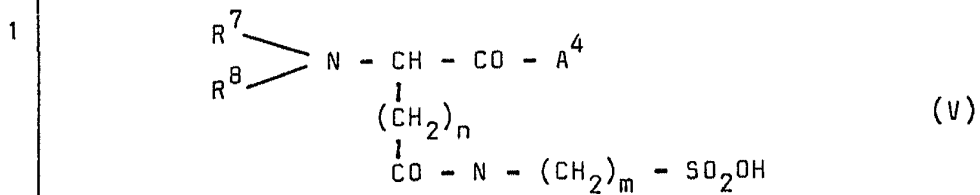
1 bono, un grupo cicloalcoholo, un grupo aralcoholo eventual-
 mente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido),
 R⁸ significa un átomo de hidrógeno o un grupo -CO-, con la
 condición de que en caso de que R⁷ = R⁸ = grupo -CO-, R⁷ y
 5 R⁸ estén cerrados sobre un grupo ortofenileno para formar
 el anillo, A⁴ significa un grupo aralcoxi, preferiblemente
 un grupo benciloxi, un grupo aralcoxi sustituido, preferi-
 blemente un grupo p-metoxibenciloxi, o un grupo p-nitroben-
 ciloxi, y A⁷ significa un grupo hidroxilo, azida, succinimi-
 10 doxi, p-nitrofeniloxi o pentaclorofeniloxi o un grupo al-
 coxicarboniloxi con 2 a 4 átomos de carbono, con compues-
 tos de la fórmula general (III)



se oxidan los compuestos obtenidos de la fórmula general
 (IV)

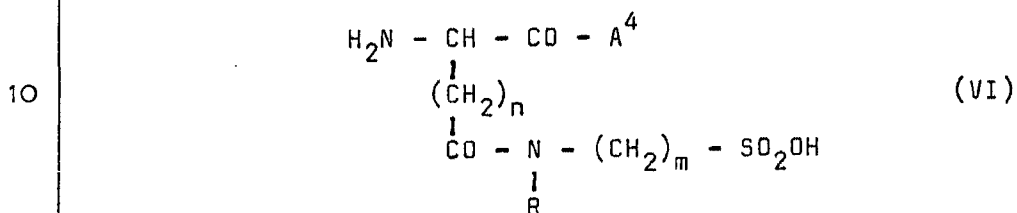


25 y se escinden de los compuestos obtenidos de la fórmula
 general (V)



5

los grupos protectores del grupo alfa-amino y se someten los compuestos obtenidos de la fórmula general (VI)



15 a una acidólisis, hidrogenólisis o hidrólisis enzimática y se convierten los compuestos obtenidos en sus sales o se liberan de sus sales y/o se preparan los compuestos en forma de sus isómeros ópticamente activos utilizando para ello reactivos ópticamente activos en una etapa de reacción cualquiera o bien sometiendo los compuestos a una separación de racematos.

20

El procedimiento del invento puede realizarse, por ejemplo, acilando el grupo amino de la cisteamina o un derivado de cisteamina sustituido con un derivado del ácido α -amino-dicarboxílico. Para realizar la acilación pueden emplearse diversos métodos de unión, tal como los métodos "éster activo" o el "anhídrido mixto". El producto de esta reacción de unión se hace reaccionar con peróxido de hidrógeno o un perácido, para proporcionar el compuesto apropiado de la fórmula general (I) por escisión oxidante del enlace de disulfuro.

25

30

1 El invento se aclara con detalle por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

5 Ejemplo 1

40,85 g (0,11 moles) del éster α -bencílico del ácido carbobenciloxi-L-glutamínico (Liebig's Ann. 655, 200/1962/) se disuelven en 500 ml de acetonitrilo. La solución se enfría a -15°C con exclusión de la humedad del aire y se añaden 15,4 ml (0,11 moles) de trietilamina a la mezcla agitada seguida de 15,4 ml (0,11 moles) de cloroformiato de isobutilo. La mezcla se agita a -15°C durante 40 minutos, después de lo cual se añaden 28 ml (0,2 moles) de trietilamina, 11,26 g (0,05 moles) de diclorhidrato de cisteamina y finalmente 250 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita vigorosamente a -15°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 4 horas.

La mezcla de reacción se evapora a vacío a 30°C . El residuo se mezcla con 200 ml de agua fría y hielo con enfriamiento y agitación y la mezcla obtenida se evapora a vacío a 35°C . Se añaden al residuo 250 ml de agua y 500 ml de acetato de etilo y la mezcla se vierte en un embudo de separación. La fase de acetato de etilo se lava sucesivamente con 250 ml de agua, 2 x 250 ml de solución acuosa al 5% de carbonato de sodio, 2 x 250 ml de ácido clorhídrico 1 N y 250 ml de agua. (Las aguas de lavado acuoso-alcálinas pueden acidificarse con ácido clorhídrico y extraerse con éter para obtener aproximadamente 5 g del éster α -bencílico del ácido carbobenciloxi-L-glutamínico que no ha reaccionado). La solución de acetato de etilo se seca so-

1 bre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta sequedad
a vacío a 30°C. Se obtiene un residuo espeso y aceitoso que
cristaliza al reposar. El residuo se tritura con 250 ml de
éter absoluto, se separa por filtración la sustancia crista
5 lina y el producto crudo así obtenido, que pesa aproximada-
mente 40 a 42 g, se recristaliza en 100 ml de acetato de
etilo y 170 ml de éter. Se obtienen 29,3 g de N,N'-bis-(N-
-carbobenciloxi-gamma-/ α -bencil/-L-glutamil)-cisteamina;
p. de f. 91-92°C.

10 Análisis:

Calculado para $C_{44}H_{50}N_4O_{10}S_2$ (M = 859,05):

C: 61,52 % H: 5,89 % N: 6,52 % S: 7,46 %

Encontrado:

C: 60,85 % H: 5,91 % N: 6,61 % S: 7,72 %

15

Ejemplo 2

Se disolvieron 25,77 g (0,03 moles) de N,N'-
-bis-(N-carbobenciloxi-gamma-/ α -bencil/-L-glutamil)-cis
20 teamina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1) en
75 ml de ácido acético glacial. La solución se enfría en un
baño de hielo y se añade gota a gota una mezcla reciente -
mente preparada de 75 ml de peróxido de hidrógeno al 30%
y 225 ml de ácido acético glacial en 15 minutos. Después
25 que se separa el baño de hielo, la mezcla se agita a tempe-
ratura ambiente durante 4 horas y se evapora a vacío a
30°C. El producto aceitoso se seca primero en un desecador
sobre pentóxido de fósforo y luego sobre hidróxido de pota
sio sólido. Se obtienen 28,5 g de carbobenciloxi-gamma-
30 -(α -bencil)-L-glutamil-aurina. Este producto bruto pue-

1 de emplearse sin purificación en la preparación de gamma-L-
-glutamyl-aurina.

Ejemplo 3

5
Se disolvieron 26,32 g (55 milimoles) de car-
bobenciloxi-gamma-(α -bencil)-L-glutamyl-aurina (prepara-
da como se ha descrito en el Ejemplo 2) en 50 ml de ácido
acético glacial y se añaden 50 ml de ácido acético glacial
10 que contiene 4 moles de bromuro de hidrógeno. Se desarrolla
un fuerte desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla
se deja en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas y
luego se evapora a vacío a 30°C. El residuo aceitoso se di-
suelve en 170 ml de agua y la solución se lava con 5 x 70
15 ml de éter. La fase acuosa se evapora a vacío a 35°C. Se ob-
tienen 20,42 g de gamma-(α -bencil)-L-glutamyl-aurina. El
producto puede recristalizarse en etanol acuoso al 90%.
R_f = 0,53 (en una mezcla de n-butanol, piridina, ácido acé-
tico glacial y agua 15:10:3:12); 0,39 (en una mezcla de n-
20 -butanol, ácido acético glacial y agua 4:1:1).

Ejemplo 4

25 Se disolvieron 20,42 g de gamma-(α -bencil)-
-L-glutamyl-aurina (preparada como se ha descrito en el
Ejemplo 3) en 150 ml de una solución acuosa de hidróxido de
potasio 1 N. La mezcla se deja reposar a temperatura ambien-
te durante 4 horas, luego se vierte en una columna rellena
de resina Dowex y 50x2 de 2 cm x 100 cm (Fluka, 100-200 ma-
30 llas, ciclo de H⁺) y la columna se eluye con agua. Se reco-

1 gen 300 ml de eluato al principio de la etapa de lavado y
 este eluato se evapora a vacío a 35°C. El residuo aceitoso
 se cristaliza añadiendo 8-10 ml de agua y aproximadamente
 100 ml de etanol. Los cristales se separan por filtración,
 5 se lavan con alcohol y se secan. Se obtienen 13,7 g de
 gamma-L-glutamil-aurina. El producto se recrystaliza en
 etanol acuoso al 80%. Se obtienen 9,79 g (70%, calculado pa
 ra N,N'-bis-(N-carbobenciloxi-gamma-/alpha -bencil/-L-glutamil)-
 -cisteamina) del producto purificado.

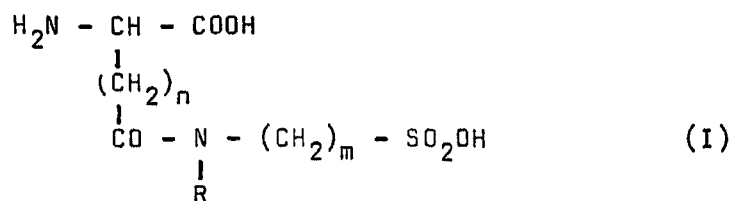
10

- REIVINDICACIONES -

15

Los puntos de invención propia y nueva, que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
 de Invención, en España, son los que se recogen en las rei-
 vindicaciones siguientes:

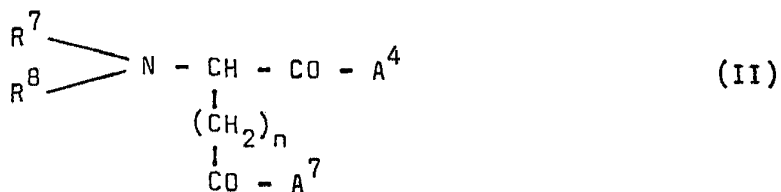
20 1ª.- Un procedimiento para la preparación de
 nuevos derivados de aminoácidos de la fórmula general (I)



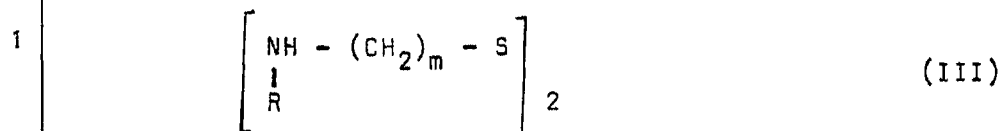
25

en donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alco
 hilo con 1 a 4 átomos de carbono, n significa un número en
 30 mo de las sales e isómeros ópticamente activos de estos com

1 puestas, caracterizado porque se hacen reaccionar compues-
 5 tos de la fórmula general (II)

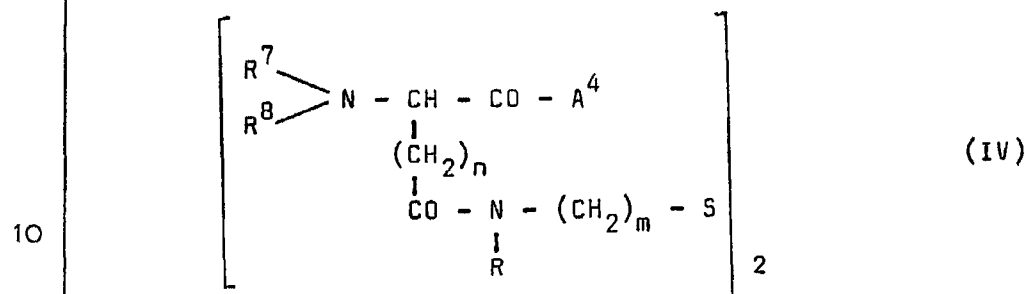


10 en donde R^7 significa un grupo aralcohilo, formilo, trifluo-
 roacetilo o p-toluensulfonilo, un grupo benciloxicarbonilo,
 un grupo -CO- o un grupo de la fórmula $R^{15}-O-\underset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{C}}$ (en la que
 15 R^{15} significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbo-
 no, un grupo cicloalcoholo, un grupo aralcoholo eventualmen-
 te sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido),
 R^8 significa un átomo de hidrógeno o un grupo -CO-, con la
 condición de que en caso de que $R^7 = R^8 =$ grupo -CO-, R^7 y
 R^8 estén cerrados sobre un grupo ortofenileno para formar
 20 el anillo, A^4 significa un grupo aralcoxi, preferiblemente
 un grupo benciloxi, un grupo aralcoxi sustituido, preferi-
 blemente un grupo p-metoxibenciloxi, o un grupo p-nitroben-
 ciloxi, y A^7 significa un grupo hidroxilo, azida, succinimi-
 doxi, p-nitrofeniloxi o pentaclorofeniloxi o un grupo alcoxi
 25 carboniloxi con 2 a 4 átomos de carbono, con compuestos de
 la fórmula general (III)



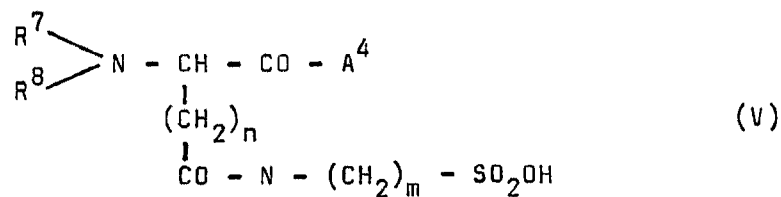
se oxidan los compuestos obtenidos de la fórmula general

5 (IV)



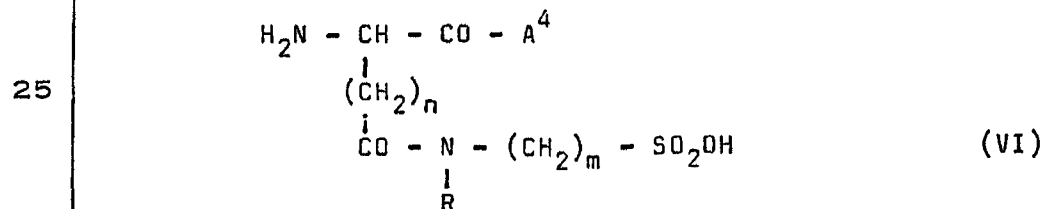
y se escinden de los compuestos obtenidos de la fórmula general (V)

15



20

los grupos protectores del grupo alfa-amino y se someten los compuestos obtenidos de la fórmula general (VI)



30 a una acidólisis, hidrogenólisis o hidrólisis enzimática y se convierten los compuestos obtenidos en sus sales o se li

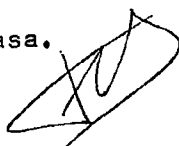
1 beran de sus sales y/o se preparan los compuestos en forma
de sus isómeros ópticamente activos utilizando para ello
reactivos ópticamente activos en una etapa de reacción cual
quiera o bien sometiendo los compuestos a una separación de
5 racematos.

2a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, caracterizado porque se hacen reaccionar con cisteamina
compuestos de la fórmula general (II), preferiblemente un
éster α -bencil- ω -p-nitrofenílico del ácido N-carboben
10 ciloxiaminodicarboxílico en una mezcla de piridina y agua
o un éster α -bencílico del ácido N-carbobenciloxiaminodi
carboxílico en forma de su anhídrido mixto.

3a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de
15 la fórmula general (IV) con una mezcla de ácido acético gla
cial y peróxido de hidrógeno al 30%.

4a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, caracterizado porque se separa el grupo carbobenciloxi
con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial de com-
20 puestos de la fórmula general (V), preferiblemente de deri
vados del éster N-carbobenciloxi- α -bencílico.

5a.- Un procedimiento según la reivindicación
1a, caracterizado porque se saponifican compuestos de la
fórmula general (VI), preferiblemente en presencia de agua,
25 alcohol y/o acetona, con un hidróxido alcalino o se hacen
reaccionar con un halogenuro de hidrógeno disuelto en un
medio anhidro, preferiblemente con bromuro de hidrógeno, o
con ácido trifluoroacético, o bien se hidrogenan catalítica
mente o se hidrolizan encimáticamente con leucinaminopepti
30 dasa.



1

62.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de aminoácidos.

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

5

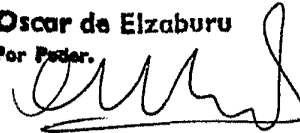
Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13. NOV 1976

P.A.

10

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



15

20

25

30



FMM./