



14 OCT

441788

Int. Cl.: C07C/A61K

PATENTE DE INVENCION

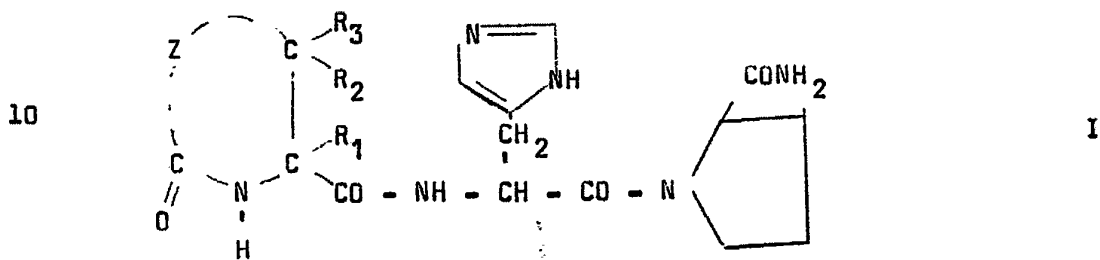
5 Que por veinte años se solicita a favor de CHEMIE GRUNENTHAL GmbH, de nacionalidad alemana, con domicilio en 5190 Stolberg im Theinland (Alemania) y que ha de recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE DIPEPTIDOS".

Memoria Descriptiva

10 El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento para la obtención de derivados de dipeptidos, conforme se describe a continuación.

14 OCT 1975

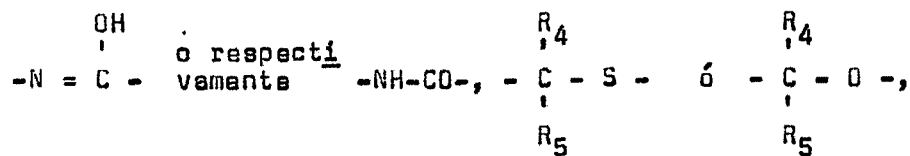
El invento se refiere a la obtención de derivados de dipéptidos derivados de la histidilprolina, pudiendo ser en ésta uno o ambos aminoácidos ópticamente activos o racémicos, si bien se encuentran con preferencia en la configuración L. Los derivados de dipéptidos obtenibles conforme al invento son compuestos de la fórmula general I



15 y sales de estos compuestos con ácidos utilizables en Farmacia.

En esta fórmula pueden ser R_1 y R_2 iguales o distintos, y representar átomos de hidrógeno, radicales alcohilos con hasta 3 átomos de carbono, o bien conjuntamente un enlace adicional entre los dos átomos de carbono que llevan estos radicales. R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono. Z significa un eslabón puente apropiado para formar un anillo de 5 ó 6 eslabones, a saber, un grupo NH o un grupo de las fórmulas

25



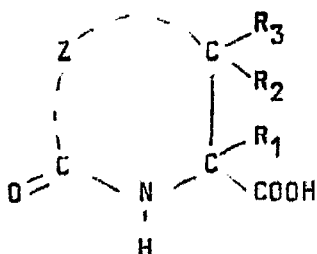


14 OCT 1957

en las que R_4 y R_5 son iguales o distintos, y significan hidrógeno o radicales alcoholes con 1 a 3 átomos de carbono.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula II

5



II

10

ligados con el dipéptido son preferentemente el ácido orótico, el ácido imidazolidin-(2)-on(4)-carboxílico, así como el ácido tiomorfolin-(5)-on-(3)-carboxílico.

15

Otros ácidos apropiados de la fórmula general II son, por ejemplo, el ácido morfolin-(5)-on-(3)-carboxílico, el ácido tiomorfolin-(5)-on-(2,2)-dimetil-(3)-carboxílico, la 4-carboxi-imidazol-2-ona, el ácido tiomorfolin-(6)-metil-(5)-on-(3)-carboxílico, el ácido 5-metil, 5-etil o 5-propil-orótico y otros compuestos correspondientes.

20

Si R_1 y R_2 no representan conjuntamente un enlace entre los átomos de carbono que llevan estos radicales, y/o si R_4 y R_5 son distintos entre sí, pueden también los radicales de los ácidos de la fórmula II encontrarse en los compuestos de la fórmula I en forma racémica u ópticamente activa, con preferencia en la forma L.

25

A base de la basicidad del radical histidina, los compuestos de la fórmula I son capaces de formar sales con ácidos. Por consiguiente forma parte también del objeto del invento la obtención de sales de estos compuestos con

30



14 OCT. 1975

5 ácidos inorgánicos u orgánicos (en forma de sal) utilizables
en Farmacia, tales como, por ejemplo, el ácido clorhídrico,
el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico,
el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el
ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético,
el ácido bencenosulfónico, etcétera.

10 Los compuestos obtenibles conforme al invento
tienen propiedades biológicas sorprendentes, comparables am-
pliamente en cuanto a calidad activa a las de la pirogluta-
milhistidilprolinamida, llamada generalmente "Tyrotropin-Re
leasing-Hormone" o "TRH", pero que duran considerablemente
más tiempo que las del citado producto conocido. De importan-
cia terapéutica es también que la relación de las acciones
estimulantes centrales con respecto a los efectos endocrino-
15 lógicos está en los compuestos conforme al invento corrida
en favor de las propiedades farmacológicamente valiosas, en
comparación con el producto conocido (TRH). Los compuestos
son activos en administración parenteral y oral, teniendo
lugar el comienzo del efecto de manera rápida, por ejemplo,
20 al cabo de unos 10 minutos en administración parenteral.

Los síntomas preponderantes se corresponden
en el test farmacológico con una excitación central. Si se
administran a animales de ensayo dosis iguales de TRH y de
orotil-L-histidil-L-prolinamida, se comprueba que el produc-
25 to obtenido conforme al invento es aproximadamente 5 veces
más fuerte y actúa en forma de estimulante central durante
un tiempo muchas veces más prolongado.

La toxicidad de los compuestos es muy peque-
ña, de modo que los compuestos pueden ser empleados, por
30 ejemplo, como psico-estimulantes y respectivamente como anti



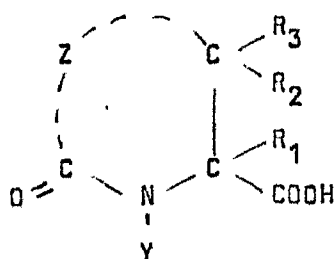
14 OCT. 1975

depresivos. Los productos pueden hallar aplicación, tanto en personas, como también en animales.

5 Formas de preparación apropiadas de aplicación farmacéutica son tabletas, grageas, granulados, cápsulas, gotas, zumos y respectivamente jarabes y sprays para aplicación intranasal o administración de las sustancias a través de los bronquios, así como soluciones acuosas estériles para aplicación parenteral.

10 La obtención de los compuestos de la fórmula general I tiene lugar convenientemente de modo que la histidilprolinamida, con la configuración óptica deseada, es hecha reaccionar con un ácido de la fórmula II en presencia de un agente fijador del agua, en especial una carbodiimida (con preferencia diciclohexilcarbodiimida), o con un deriva
15 do funcional de un ácido de la fórmula II, tal como, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido o anhídrido mixto, una azida o un éster activado.

En lugar del ácido de la fórmula II o de su derivado funcional puede emplearse también un compuesto de
20 la fórmula IIa



IIa

25

en la que de R₁ a R₃ y Z tienen los mismos significados de más arriba, e Y representa un grupo desdobleable por vía hidrogenolítica, en especial un grupo carbobenzoxi o un grupo carbobenzoxi sustituido,
30



14 OCT. 1975

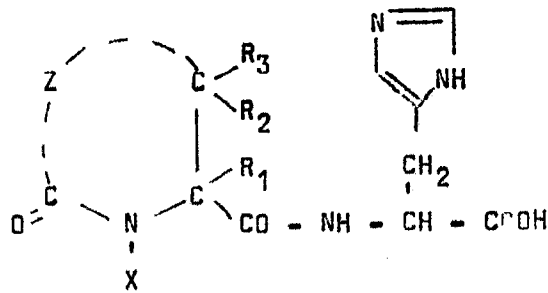
o un derivado funcional del ácido de la fórmula IIa, tal como, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido o anhídrido mixto, una azida o un éster activado.

5 En la reacción de la histidilprolinamida con el ácido de la fórmula II y respectivamente IIa o de su derivado, puede la posición 1-(3) del grupo imidazol en el radical histidina estar protegida contra un ataque del agente de acilación. Grupos protectores apropiados son conocidos en la química de los péptidos. Como tales deben considerarse en especial los grupos carbobenzoxi o carbobenzoxi
10 sustituidos, radicales tritilos, radicales o-nitrofenoxiacetilos, el grupo butiloxicarbonilo terciario, y otros radicales en sí conocidos, separables por hidrólisis o hidrogenólisis después de efectuada la reacción. En lugar de la histidilprolinamida con grupo imidazol eventualmente protegido,
15 se puede emplear conforme al invento también un derivado sililado de la histidilprolinamida obtenido a partir de ella de la manera en sí conocida, mediante reacción con un agente sililador derivado de un trialcóhilsilanol o dialcóhilsilandiol (con 1 a 3 átomos de carbono en cada uno de los radicales alcohilos, tal como, por ejemplo, hexametildisilazano, trimetilclorosilano, trimetilsililacetamida, dimetildiclorosilano, etcétera. Después de finalizada la reacción,
20 que tiene lugar en presencia de un disolvente no protón-activo, pueden separarse los grupos sililos mediante hidrólisis o alcohólisis, en condiciones cuidadosas.
25

Para la obtención de los compuestos de la fórmula I se puede proceder también de modo que un compuesto de la fórmula III

14 OCT. 1975

5

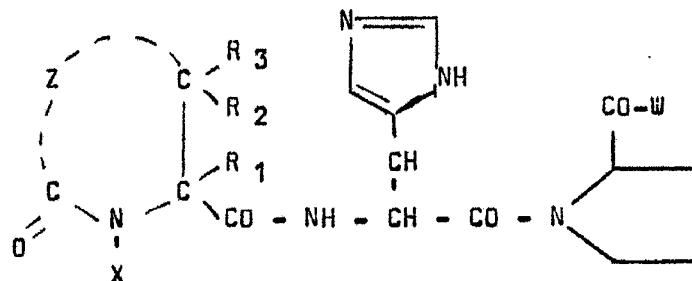


III

10 en la que de R₁ a R₃ y Z tienen los mismos significados de más arriba y X representa un átomo de hidrógeno o el grupo Y definido más arriba, compuesto en el que la posición 1-(3) del grupo imidazo puede estar protegido reversiblemente en la manera explicada anteriormente, es hecho reaccionar con prolinamida en presencia de un agente fijador del agua, en especial de una carbodiimida, con preferencia dicitclohexil carbodiimida, o un derivado funcional de un compuesto de la fórmula III, tal como, por ejemplo, un heluro de ácido, un anhídrido mixto o un éster activado, separándose eventual-
 15 mente a continuación el grupo protector del radical imidazo
 20 lil.

Es posible también obtener los compuestos de la fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV

25



IV

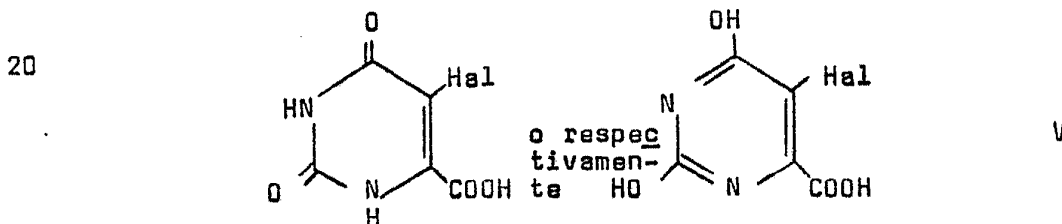
30

74 OCT. 1973



en la que de R₁ a R₃, así como X y Z, tienen los mismos significados de más arriba, mientras que W significa un grupo hidroxilo o un grupo aciloxi, un radical p-nitrofenoxi, tri o pentaclorofenoxi, pentafluorfenoxi, piridiloxi, fenilmercapto, p-nitrofenilmercapto o cianometiloxi, o bien el radical de la N-hidroxisuccinimida, con amoniaco o una sustancia cedente de amoniaco en las condiciones de la reacción, tal como, por ejemplo, carbonato amónico. También en esta forma de procedimiento se puede proteger de manera reversible en el compuesto de la fórmula IV la posición 1-(3) del radical imidazol antes de la reacción, en la forma descrita más arriba.

La orotil-histidil-prolinamida (en la que uno o los dos aminoácidos pueden ser ópticamente activos o racémicos, encontrándose preferentemente en la forma L) puede obtenerse también de manera especialmente buena haciendo reaccionar primero la histidil-prolinamida, en la configuración óptica deseada, con un ácido de la fórmula



en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo, en presencia de un agente fijador del agua, en especial de una carbodiimida (con preferencia diciclohexilcarbodiimida), o bien con un derivado funcional de uno de tales ácidos de la fórmula V, tales como, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido o anhídrido mixto, una azida o un éster activado, para seguidamente, en otra etapa del procedimiento,

25

30



eliminar el átomo de halógeno del producto intermedio obtenido, por vía hidrogenolítica.

En la reacción de la histidil-prolinamida con el ácido de la fórmula V ó de su derivado, puede la posición 1-(3) del grupo imidazol en el radical histidilo estar protegida contra un ataque del agente de acilación. Grupos protectores apropiados son los citados ya más arriba, usuales en la química de los péptidos. Hay que considerar aquí en especial los que pueden ser eliminados por vía hidrogenolítica, tales como, por ejemplo, el grupo carbobenzoxi y respectivamente grupos carbobenzoxi sustituidos o el radical o-nitrofenoxiacetilo. En tal caso la separación del grupo protector del producto contra la acilación tiene lugar convenientemente al mismo tiempo que la hidrogenólisis del átomo de halógeno. Ahora bien, naturalmente se pueden ligar también al grupo imidazol en el radical histidilo radicales en sí conocidos, separables por hidrólisis después de efectuada la reacción (por ejemplo, radicales tritilos, grupos butiloxicarboxilos terciarios, etcétera), y separar entonces estos grupos protectores una vez finalizada la reacción de copulación, de la manera usual, o bien después de efectuada la hidrogenólisis del átomo de halógeno.

La hidrogenólisis del átomo de halógeno tiene lugar con ayuda de hidrógeno activado por vía catalítica, empleándose como catalizador preferentemente un catalizador hidrogenante de metal noble (tal como, por ejemplo, paladio y/o platino sobre carbón, sobre sulfato de bario, sobre óxido de aluminio, sobre carbonato cálcico o bórico, y otros catalizadores de metales nobles, en sí conocidos). La hidrogenólisis puede efectuarse bajo presión normal o bajo pre-



5 sión elevada, con preferencia a temperatura ambiente. Como disolvente se emplea con preferencia agua o mezclas de agua con alcoholes inferiores (metanol, etanol) o con tetrahidrofurano, dioxano o similares. Ahora bien, también puede trabajarse, por ejemplo, en ácido acético glacial en calidad de disolvente.

10 Para fijar el hidrácido producido en la hidrogenólisis se trabaja con preferencia en presencia de una sustancia fijadora del ácido halógeno. Si se emplean los disolventes citados anteriormente como preferentes, o bien otros disolventes cualesquiera que no reaccionen en forma ácida, hay que considerar como tales sustancias, por ejemplo, óxi-
15 do de magnesio, óxido de bario, hidróxidos alcalinos, amoníaco, y respectivamente hidróxido amónico, trietilamina, o también sales de dichas sustancias con ácidos que sean manifiestamente más débiles que el hidrácido producido, tales como, por ejemplo, carbonatos o acetatos alcalinos. Agentes apropiados para la puesta en práctica de la hidrogenólisis son también, por ejemplo, soluciones de acetatos alcalinos, alcalinotérreos, amónicos o de aminas, en ácido acético.
20

25 Como anhídridos mixtos de los ácidos de las fórmulas II, IIa, III y respectivamente V, hay que considerar en especial los derivados de monoésteres del ácido carbónico con alcoholes alifáticos que contengan 1 a 4 átomos de carbono, o bien los derivados, por ejemplo, del ácido trimetil-acético (ácido píválico). Esteres activados apropiados de los ácidos mencionados se derivan, por ejemplo, del p-nitrofenol, de la 2 ó 4-hidroxipiridina, del tiofenol, del p-nitrotiofenol, del nitrilo del ácido glicólico, del 1-hi-
30 droxibenzotriazol y demás compuestos hidroxí y respectiva-

14 00



mente mercapto, usuales en la química de los péptidos para formar ésteres activados.

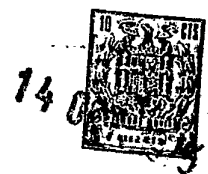
Los compuestos conforme al invento son relativamente estables, pudiendo por lo tanto ser purificados, por ejemplo, por reprecipitación, recristalización, sí como también por cromatografía por columnas, distribución en con-
5 tracorriente, etcátera.

Los ejemplos siguientes servirán para explicar el invento con más detalle. Todos los datos sobre tem-
10 peraturas están en ellos sin corregir. En la confección de estos ejemplos no se dió importancia a la consecución de rendimientos ópticos.

Ejemplo 1

15 L-2-oxo-imidazolidin-4-carbonil-L-histidil-L-prolinamida.

a) 79,2 g de ácido N-benciloxicarbonil-L-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico (obtenido conforme a T. Shiba et al., Bull.Chem.Soc. Japón, 41, 2748-2753 (1968) y 30,1 g de N-hidroxisuccinimida se disuelven en 200 ml de dimetil-
20 formamida. Se enfría hasta 0°, se agrega una solución de 61,8 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 100 ml de dimetilformamida, se agita durante 1 hora a dicha temperatura y, siguiendo agitando otras 12 horas, se deja que lentamente se llegue a temperatura ambiente. Después se separa median-
25 te filtración la diciclohexilurea preckpitada, el filtrado se concentra bajo presión reducida hasta un volumen pequeño, y se mezcla con 600 ml de isopropanol caliente. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se aspiran los cristales formados (punto de fusión del producto bruto: 178 a 181° C),
30 y sin ninguna otra purificación se emplean para la siguiente



etapa de proceso.

b) 40,5 g de L-histidina y 21,9 g de hidroc-
carbonato sódico se disuelven en 1 l de agua y, a temperatu
ra ambiente, se incorporan a una solución de 94,2 g del pro
ducto bruto obtenido en a), en 1 l de dioxano. Después de
5 agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se concen-
tra la solución de la reacción bajo presión reducida. Des-
pués de recibir en 30 ml de agua se ajusta el valor pH a 7,
y la mezcla se guarda a 0° C. Con ello precipita la N-benci-
10 loxicarbonil-L-2-oxo-imidazolidin-4-carbonil-L-histidina.
Se extrae por aspiración, y se recristaliza desde 1,7 l de
agua hirviendo. Después de secar sobre pentóxido de fósforo,
el rendimiento asciende a 66,9 g = 64 % de la teoría. Punto
de fusión: 180 - 182° C; $[\alpha]_D^{23} = -18,9^{\circ}$ (C = 1, dimetilforma-
15 mida).

c) 60,2 g del material obtenido anteriormente
en b), así como 21,6 g de 1-hidroxibenzotriazol y 22,5 g
de hidrocloreuro de L-prolinamida se suspenden en 200 ml de
dimetilformida y, después de enfriar hasta -10° C, se mez-
20 clan, agitando, con 16,5 ml de N-metilmorfolina. Se agrega
entonces la solución de 30,9 g de diciclohexilcarbodiimida
en 50 ml de dimetilformamida, y se agita durante 24 horas,
dejando que la temperatura ascienda lentamente hasta tempe-
ratura ambiente. El sedimento precipitado se separa median-
25 te aspiración, y el filtrado se concentra bajo presión redu-
cida. El residuo se vierte en 100 ml de agua, guardándose
durante 12 horas a 0° C. Se filtra, y el filtrado se libera
seguidamente del disolvente, bajo presión reducida. El re-
siduo se somete a la distribución en contracorriente, en el
30 sistema n-butanol/agua. Las fracciones reunidas, que contig

14 00
1972

nen el producto principal, se concentran por evaporación a presión reducida. Otra purificación puede efectuarse mediante cromatografía sobre gel de sílice 60 (0,2 - 0,5 mm). Para ello, por ejemplo, se disuelven en cada caso 3,5 g del producto en agua, y se aplican sobre una columna de 180 g de gel de sílice. En la siguiente elución con agua tiene lugar primeramente la separación de las impurezas, cuya integridad se determina midiendo el espectro de absorción ultravioleta del eluato a 254 nm ($\approx 2,54 \text{ cm}^{-5}$). A continuación se eluye el producto principal con una mezcla de agua/dioxano (2 : 1). Las fracciones reunidas, que contiene el producto puro, proporcionan, después de evaporado el disolvente bajo presión reducida y de secado el residuo sobre pentóxido de fósforo, 19,9 g (27 % de la teoría) de N-benciloxicarbonil-L-2-oxo-imidazolidin-4-carbonil-L-histidil-L-prolinamida. Punto de fusión: 169 - 173° C; $[\alpha]_D^{25} = -97,7^{\circ}$ (c = 0,36, metanol).

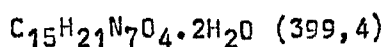
En el proceder conforme al ejemplo 1c, se pueden emplear también 20,9 ml de trietilamina en lugar de la N-metilmorfolina, procediéndose por lo demás de la manera descrita.

El material obtenido después de la distribución en contracorriente puede ser purificado también mediante cromatografía por columnas sobre óxido básico de aluminio, empleando metanol/cloroformo (3 : 1) como disolvente y eluyente.

d) 19,9 g del producto obtenido en el ejemplo 1c se disuelven en 200 ml de una mezcla de agua y tetrahydrofurano a partes iguales, y durante 5 horas se tratan con hidrógeno, en presencia de catalizador de paladio, obtenido a base de 4 g de cloruro de paladio. Después de finalizada



la hidrogenólisis se separa el catalizador, se trata el filtrado con carbón activo, y seguidamente se libera la solución del tetrahidrofurano, bajo presión reducida. La solución acuosa restante se liofiliza. Se obtienen 12,8 g (= 89 % de lo teórico) de dihidrato de L-2-oxo-imidazolidin-4-carbonil-L-histidil-L-prolinamida, de un punto de fusión de 172 - 173° C; $[\alpha]_D^{23} = -52,4^{\circ}$ (c = 1, metanol).



	C	H	N
10 Calculado	45,10	6,32	24,55
Hallado:	45,73	6,44	24,76

Ejemplo 2

15 15,6 g de ácido orótico, 14,4 g de 1-hidroxibenzotriazol y dihidrobromuro de L-histidil-L-prolinamida obtenida a partir de 38,5 g de N-benciloxicarbonil-L-histidil-L-prolinamida (K. Inouye et al., Bull. Chem. Soc. Japón, 44, 1689-91 (1971)) por separación del grupo benciloxicarbonilo mediante una solución al 40 % de ácido bromhídrico en ácido acético glacial, se vierten en 200 ml de dimetilformamida. Se enfría hasta -5° C y, agitando, se agregan 27,8 ml de trietilamina, y poco tiempo después, a la misma temperatura, la solución de 20,6 g de N,N'-dioxilcarbodiimida en 50 ml de dimetilformamida. Se agita durante 24 horas, haciendo que la temperatura ascienda al mismo tiempo hasta temperatura ambiente. El sedimento formado se aspira después de este tiempo, y el filtrado se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo se vierte en 200 ml de agua, y se conserva durante 12 horas a 0° C.

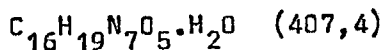
25

30 Después de filtrar se agita el filtrado a temperatura am-

14 OCT. 1975



biente, durante 10 minutos, con 170 g de un intercambiador de cationes en la forma de ácido libre, tal como, por ejemplo, el producto de la Dow Chemical Co. "Dowex-50 UX 4 (200 a 400 mesh)", y seguidamente se filtra. El intercambiador de cationes, cargado con el producto, se lava concienzudamente con agua, metanol, y nuevamente con agua. A continuación se agita durante 5 minutos con unos 200 ml de amoniaco 1n, se filtra, y la resina se vuelve a lavar todavía varias veces con amoniaco 1n. El filtrado se reduce a un volumen de aproximadamente 100 ml mediante evaporación bajo presión reducida a temperaturas de hasta 35° C. Hirviendo dos veces, cada una de ellas con 250 ml de etanol absoluto, tiene lugar ya una amplia purificación. Para la purificación definitiva puede echarse mano, por ejemplo, de una cromatografía por columnas. Para ello se disuelven, por ejemplo, en cada caso 2 - 3 g del material en 5 ml de agua, se mezclan con 10 ml de metanol, y se hacen pasar por una columna de 200 g de óxido básico de aluminio. La elución se efectúa con metanol/agua (2 : 1), y se observa mediante absorción del ultravioleta en 254 nm (= 2,54 cm⁻⁵). Las impurezas se eluyen primeramente a la vez que el producto principal, teniendo lugar seguidamente la elución del producto puro. Las fracciones reunidas, que contienen el producto principal, se concentran por evaporación bajo presión reducida. El residuo se recibe en agua, y se liofiliza. Se obtienen así 11,25 g (= 28 % de lo teórico) de hidrato de orotil-L-histidil-L-prolinamida. Punto de fusión: 250° C; $[\alpha]_D^{25} = -45,8^{\circ}$ (c = 1, metanol).



	C	H	N
Calculado:	47,20	5,19	24,12
Hallado:	47,95	5,27	24,10

5 El mismo producto puede obtenerse también mediante la reacción de L-histidil-L-prolinamida con cloruro del ácido orótico (J. med. Chem. 6. 334 a 335 (1963)), liberándose convenientemente el cloruro del ácido orótico, mediante solución en tetrahidrofurano absoluto, del ácido
10 orótico no transformado en el cloruro del ácido.

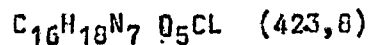
Ejemplo 3

4,8 g de ácido 5-cloroorótico, 3,6 g de 1-hidroxibenzotriazol y dihidrobromuro de L-histidil-L-prolinamida obtenida a partir de 9,7 g de N-benciloxicarbonil-L-histidil-L-prolinamida lo mismo que en el ejemplo 2, se vierten en 150 ml de dimetilformamida. Se enfría hasta -5° C y, agitando, se agregan sucesivamente 7,0 ml de trietilamina y la solución de 5,2 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida en
15 20 ml de dimetilformamida. Se deja reposar 1,5 horas en el baño de refrigeración (-5° hasta aproximadamente 0°), y seguidamente se sigue agitando durante 24 horas, haciendo que la temperatura ascienda hasta temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se aspira el sedimento formado, y el filtrado de concentra por evaporación bajo presión reducida a aproximadamente 35° C. El residuo se mezcla con 75 ml de agua, y después de guarda durante 12 horas a 0° C. Después de filtrar, se agita el filtrado a temperatura ambiente, durante 10 minutos, con 75 g de un intercambiador de cationes en la
20 25 forma de ácido libre, tal como, por ejemplo, el producto co

14 OCT.



mercial citado en el ejemplo 2, filtrándose entonces. El intercambiador de cationes, cargado con el producto, se lava 4 veces, cada una de ellas con 250 ml de agua, y otras 4 veces, cada una de ellas con 50 ml de metanol. A continuación se suspende en 100 ml de agua y, agitando, se mezcla con 120 ml de amoníaco 1n. Se aspira y se lava 6 veces, cada una de ellas con 20 ml de amoníaco 1n. El filtrado se reduce hasta un volumen pequeño mediante evaporación bajo temperatura reducida a temperaturas de hasta 35° C, y después se liofiliza. Para la purificación se recristaliza dos veces desde 45 ml de agua/etanol (1 : 1). Después de secar en el vacío sobre pentóxido de fósforo se obtienen 4,7 g (= 44,8 % de lo teórico) de 5-cloroorotil-L-histidil-L-prolinamida. Punto de fusión: 204 a 206°; $[\alpha]_D^{23} = -36,2^{\circ}$ (c = 1,16, metanol).



	C	H	N	Cl
Calculado:	45,25	4,27	23,12	8,37
Hallado:	44,99	5,05	22,64	8,31

El mismo producto se obtiene también mediante la reacción de cloruro del ácido 5 cloroorótico (obtenido a partir de ácido cloroorótico con cloruro de tionilo en benceno, en presencia de dimetilformamida) con L-histidil-L-prolinamida.

Ejemplo 4

En 15 ml de agua se vierten 165 mg de acetato sódico anhidro y 100 mg de paladio-carbón al 5 %. En un aparato agitador se trata la mezcla con hidrógeno, hasta que no es aceptado ya más hidrógeno. Entonces se agrega una so-



lución de 850 mg de 5-cloroorotil-L-histidil-L-prolinamida
en 30 ml de agua, y se agita a temperatura ambiente y bajo
presión normal, hasta que han sido recibidos 2 milimoles
(aprox. 50 ml) de hidrógeno. Después de eliminado el cata-
5 lizador mediante filtración, se agita el filtrado dos veces
con éter (a efectos de eliminar el ácido acético liberado
del acetato sódico), se reduce a un volumen pequeño (2 a 3ml)
mediante evaporación a temperatura ambiente bajo presión re-
ducida, y se mezcla con el doble volumen de metanol. Esta
10 solución se hace pasar por una columna de 150 g de óxido bá-
sico de aluminio, y a continuación se eluye con metanol/agua
(2 : 1), persiguiéndose la presencia del producto principal
en el eluato mediante absorción del ultravioleta en 254 nm.
Las fracciones que contienen el conducto principal se concen-
15 tran bajo presión reducida, y finalmente se liofilizan. Se
obtienen así 780 mg (= 96 % de lo teórico) de hidrato de oro-
til-L-histidil-L-prolinamida. Punto de fusión: 250° C; $[\alpha]_D^{22}$
= -45,8° (c = 1, metanol).

Ejemplo 5

20 Se procede lo mismo que en el ejemplo 4, si
bien se emplean 100 mg de óxido de magnesio en lugar del
acetato sódico, y se suprime el tratamiento con éter después
de separado el catalizador.

Ejemplo 6

25 100 mg de un catalizador de paladio-carbón
al 5 % se prehidrogenan en 15 ml de ácido acético glacial.
Después se agregan 850 mg de 5-cloroorotil-L-histidil-L-pro-
30 linamida disueltos en 30 ml de ácido acético glacial, y se



104 OCT. 1975

agita a temperatura ambiente y bajo presión normal con hidrógeno. Después de absorbidos 2 minimoles de hidrógeno se filtra, se reduce a un volumen pequeño y se mezcla con éter absoluto. Se separa el sedimento, se lava con éter y seguidamente se seca, obteniéndose el hidrocloruro de orotil-L-histidil-L-prolinamida en un rendimiento casi cuantitativo.

5

Ejemplo 7

De manera análoga al ejemplo 3 se obtiene a partir de ácido 5-bromoorótico la 5-bromoorotil-L-histidil-L-prolinamida, que se somete a una hidrogenólisis en las condiciones citadas en el ejemplo 5. Se obtiene de este modo la orotil-L-histidil-L-prolinamida con un rendimiento de 39 % de lo teórico (con relación al ácido 5-bromoorótico).

10

15

Ejemplo 8

9,7 g de ácido L-5-oxo-tiomorfolin-3-carboxílico (Tetrahedron, 28, 4503 - 13 (1972)) y dihidrobromuro de L-histidil-L-prolinamida obtenido a partir de 23,2 g de N-benciloxicarbonil-L-histidil-L-prolinamida como en el ejemplo 2, se vierten en 150 ml de dimetilformamida. Se enfría hasta -10° C, se agregan, agitando, 16,7 ml de trietilamina y, al poco tiempo y a la misma temperatura, una solución de 12,3 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 50 ml de dimetilformamida. Se agita durante 24 horas, haciendo que la temperatura ascienda lentamente hasta temperatura ambiente. A continuación se aspira el sedimento, se concentra el filtrado por evaporación a presión reducida, y el residuo así obtenido se vierte en 200 ml de agua. Después de mantenido durante 2 horas a temperatura ambiente se aspira, y el filtrado

20

25

30



se trata de la manera descrita en el ejemplo 2 con un intercambiador de cationes, y seguidamente con amoniaco 1n. Los filtrados amoniacaes reunidos se concentra por evaporación bajo presión reducida a temperaturas inferiores a 35° C.

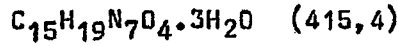
5 El residuo se somete en el sistema n-butanol/agua a la distribución en contracorriente. Las fracciones que contienen el producto principal se reúnen y se concentran mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disuelve en agua, se trata con carbón activo y se liofiliza. Se obtienen 6,9 g (= 30 % de lo teórico) de hidrato de L-5-oxo-tio-
10 morfolin-3-carbonil-L-histidil-L-prolinamida. Punto de fusión: 155 a 157° C; $[\alpha]_D^{23} = -48,5^{\circ}$ (c = 0,52, metanol).

Ejemplo 9

15 5,1 g de ácido imidazol-2-on-4-carboxílico, 5,8 g de 1-hidroxi-benzotriazol, y dihidrobromuro de L-histidil-L-prolinamida obtenido a partir de 15,4 g de N-benciloxicarbonil-L-histidil-L-prolinamida como en el ejemplo 2, se vierten en 100 ml de dimetilformamida. Se enfría hasta
20 -5° C, y sucesivamente se agregan 11,1 ml de trietilamina y la solución de 8,3 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 30 ml de dimetilformamida. Se deja durante 30 minutos en el baño de refrigeración, y a continuación se agita 12 horas a temperatura ambiente. El sedimento formado se aspira
25 al cabo de este tiempo, y el filtrado se concentra por evaporación bajo presión reducida a aproximadamente 35° C. El residuo se mezcla con 100 ml de agua, y se guarda durante 12 horas a 0° C. Después de filtrar, el filtrado se trata con un intercambiador de cationes y seguidamente con amoniaco 1n, tal como ha sido descrito en el ejemplo 1, y el pro-
30



ducto se concentra mediante evaporación bajo presión reducida, y después se liofiliza. El material así obtenido se somete a la distribución en contracorriente en el sistema n-butanol/agua. Las fracciones reunidas, que contienen el producto principal, se concentran por evaporación, y el residuo obtenido con ello se reprecipita 2 veces, en cada caso desde 50 ml de metanol y 500 ml de cloroformo. Después de secar sobre pentóxido de fósforo se obtienen 4,5 g (= 27% de lo teórico) de trihidrato de imidazol-2-on-4-carbonil-L-histidil-L-prolinamida. La substancia empieza a sinterizar a 189° C, y al seguir siendo calentada, funde a 212° C; $[\alpha]_D^{23} = -45,3^{\circ}$ (c = 0,64, metanol).



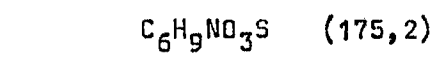
	C	H	N
15 Calculado:	43,35	6,07	23,60
Hallado:	43,66	5,35	23,59

Ejemplo 10

a) 12,0 g de L-cistina se disuelven en 300 ml de amoníaco líquido. Agitando se agrega en pequeñas porciones el sodio necesario (aproximadamente 5,0 g) para que el color azul oscuro permanezca durante unos 20 - 30 segundos, indicando con ello un pequeño exceso de sodio. Se descolora mediante la adición de unos cuantos cristales de cloruro amónico. Se agregan entonces, agitando, 10,8 g de amida del ácido 2-cloropropiónico. Se agita durante 10 minutos, y a continuación se evapora el amoníaco. El residuo se recibe en aproximadamente 150 ml de agua, y el valor pH de la solución se ajusta a 7 con ácido clorhídrico concentrado. Después de filtrar, se concentra el filtrado por evaporación

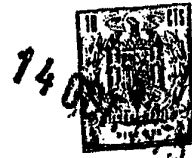


bajo presión reducida, y el residuo se seca sobre pentóxido de fósforo y seguidamente se suspende en 200 ml de ácido acético glacial. La mezcla se hierve durante 10 minutos. A continuación se expulsa el ácido acético glacial mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo se extrae 3 veces, cada una de ellas con 200 ml de metanol caliente. Los extractos reunidos se concentran por evaporación, y el residuo se disuelve en 50 a 100 ml de agua. El valor pH de la solución se ajusta a aproximadamente 2. La cristalización que se inicia así de manera espontánea, se completa a 0° C. Se aspiran los cristales y se recristalizan 2 veces, cada una de ellas desde 50 ml de agua. Después de secar sobre pentóxido de fósforo se obtienen 6,6 g (= 38% de lo teórico) de ácido tiomorfolin-5-on-6(D,L)-metil-3(L)-carboxílico. El producto es suficientemente puro para la reacción ulterior. Para el análisis se vuelve a cristalizar todavía 2 veces, cada una de ellas desde 80 ml de etanol, y otras 2 veces más, cada una de ellas desde 90 ml de etanol/agua (1 : 1), obteniéndose así el ácido deseado en forma de pequeñas agujas blancas, con un punto de fusión de 186 - 188° C; $[\alpha]_D^{23} = + 37,7^{\circ}$ (c = 1, metanol).



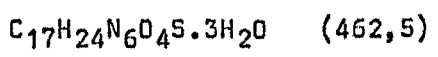
	C	H	N	S
Calculado:	41,35	5,17	7,98	18,30
Hallado:	41,03	5,09	8,06	18,01

b) 17,5 g de ácido tiomorfolin-5-on-6(D,L)-metil-3(L)-carboxílico, 14,4 g de 1-hidroxibenzotriazol, y dihidrobromuro de L-histidil-L-prolinamida obtenido a partir de 38,5 g de N-benciloxicarbonil-L-histidil-L-prolinamida como en el ejemplo 2, se disuelven en 200 ml de dima



tilformamida. Se enfría hasta -5° C, y se agregan sucesivamente, agitando, 27,8 ml de trietilamina y la solución de 20,6 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 30 ml de dimetilformamida. Se deja reposar durante 1 hora en el baño de refrigeración (-5 a 0° C), y a continuación se hace que la mezcla adopte temperatura ambiente, agitando para ello durante 12 horas. Al cabo de este tiempo se espira el sedimento formado. El filtrado se concentra mediante evaporación bajo presión reducida a 35° C. El residuo se mezcla con 150 ml de agua y se guarda durante 12 horas a 0° C, después de lo cual se filtra, y el filtrado se trata con una resina intercambiadora de cationes y seguidamente con amoniaco 1n, de la manera descrita en el ejemplo 2. El filtrado se concentra bajo presión reducida, y finalmente se liofiliza. A continuación se recristaliza 2 veces, cada una de ellas desde 75 ml de agua, 1 vez desde 50 ml de etanol/agua (1 : 1), y seguidamente 3 veces, cada una de ellas desde 50 ml de butanol normal saturado con agua. El secado sobre pentóxido de fósforo proporciona el trihidrato de tiomorfolin-5-on-6(D,L)-metil-3(L)-carbonil-L-histidil-L-prolinamida. Rocristalizando el residuo de las aguas madres reunidas y concentradas por evaporación, se obtienen más cantidades de este compuesto. El rendimiento total asciende entonces a 14,5 g (= 31,4 % de lo teórico) Punto de fusión: 140 - 142° C;

25 $[\alpha]_D^{25} = -33,5^{\circ}$ (c = 1, metanol).



	C	H	N	S
Calculado:	44,15	6,55	18,17	6,93
Hallado:	44,69	6,47	18,52	6,54



Ejemplo 11

a) 7,5 g de D-(-)-penicilamina, 2,9 g de sodio y 5,2 g de cloracetamida, son hechos reaccionar en 500 ml de amoniaco líquido, tal como ha sido descrito en el ejemplo 10. El producto bruto, secado en el vacío sobre pentóxido de fósforo, se hierve durante 15 minutos con 140 ml de ácido acético glacial. A continuación se evapora el ácido acético glacial bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en 60 ml de agua. El valor pH de la solución se ajusta mediante ácido clorhídrico 6n a aproximadamente 2. La cristalización que se inicia con ello, se completa a 0° C. La sustancia cristalina se aspira y se recristaliza desde 60 ml de agua. Después de secar en el vacío sobre pentóxido de fósforo se obtienen 7,0 g (74 % de lo teórico) de ácido D-tio-morfolin-5-on-2,2-dimetil-3-carboxílico. Punto de fusión: 189 - 192° C; $[\alpha]_D^{23} = -14,2^{\circ}$ (c = 1, metanol).

5

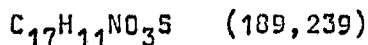
10

15

20

25

30



	C	H	N	S
Calculado:	44,35	5,82	7,41	16,93
Hallado:	44,82	5,41	7,92	17,14

b) 13,2 g de ácido D-tiomorfolin-5-on-2,2-dimetil-3-carboxílico, 10,1 g de 1-hidroxibenzotriazol, dihidrobromuro de L-histidil-L-prolinamida obtenido a base de 38,5 g de benciloxi-carbonil-L-histidil-L-prolinamida como en el ejemplo 2, 27,8 ml de trietilamina, así como 14,4 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, son hechos reaccionar y elaborados, hasta inclusive la operación de purificación mediante un intercambiador de cationes y la siguiente liofilización, de manera análoga a la descrita en el ejemplo 10b. El material obtenido de este modo se somete en el



sistema n-butanol-agua a la distribución en contracorriente. Las fracciones que contienen el producto principal se concentran mediante evaporación bajo presión reducida. En cada caso 2 g de ellos se disuelven en metanol-agua (1 : 1) y se

5 cromatografían a través de una columna preparada a base de 350 g de óxido básico de aluminio, persiguiéndose la elución mediante absorción ultravioleta en 254 nm. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran por evapora

10 ción bajo presión reducida. El residuo se somete entonces todavía a la distribución por contracorriente en el sistema tolueno-metanol-cloroformo-agua (3 : 4,8 : 3 : 1,2). Las fracciones que contienen el producto puro se concentran mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo se recibe en agua y se liofiliza.

15 De este modo se obtienen 7,6 g (=24,8 % de lo teórico), con relación al ácido empleado, de hidrato de D-tio morfolin-5-on-2,2-dimetil-3-carbonil-L-histidil-L-prolinamida. Punto de fusión: 153 - 155° C; $[\alpha]_D^{24} = - 83^{\circ}$ (c = 1, metanol).

20 $C_{18}H_{26}N_6O_4S \cdot H_2O$ (440,536)

	C	H	N	S
Calculado:	49,07	6,41	19,08	7,28
Hallado:	48,80	6,43	19,08	7,24

25 Ejemplo 12

17,0 g de ácido 5-metilorótico y 14,4 g de 1-hidroxi-benzotriazol se vierten en 100 ml de dimetilformamida y, a temperatura ambiente y agitando, se mezclan con 27,8 ml de trietilamina. Pasados 10 minutos se enfría agitando en el baño de hielo, y al cabo de otros 10 minutos

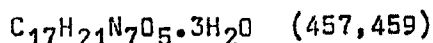
30



se mezcla con una solución de 20,6 g de N,N'-diciclohexil carbodiimida en 30 ml de dimetilformamida, y a continuación con dihidrobromuro de L-histidil-L-prolinamida-obtenida a partir de 38,5 g de benciloxicarbonil-L-histidil-L-prolinamida y 100 ml de dimetilformamida. A continuación se agita 0,5 horas en el baño de hielo y 12 horas a temperatura ambiente. El tratamiento ulterior, hasta inclusive la purificación previa en el intercambiador de cationes, tiene lugar tal como ha sido descrito en el ejemplo 2. El material liofilizado obtenido de este modo se redisuelve desde 110 ml de etanol. Al cabo de 24 horas se aspira el producto a 0° C y se seca directamente en el vacío sobre pentóxido de fósforo. En cada caso 2 g de esta sustancia se disuelven en metanol-agua (1 : 1) y se cromatografían a través de una columna a base de 350 g de óxido básico de aluminio, persiguiéndose la elución de las diversas fracciones mediante absorción ultravioleta en 254 nm. Las fracciones que contienen el producto puro se concentran mediante evaporación bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en metanol, se filtra y se vuelve a concentrar por evaporación. El residuo se recibe en agua y se liofiliza. De este modo se obtienen 14,4 g (= 30,4 % de lo teórico) de trihidrato de 5-metil-orotil-L-histidil-L-prolinamida.

Punto de fusión: 222 - 227° C (descomposición);

$[\alpha]_D^{24} = -46,8^{\circ}$ (c = 1, metanol).



	C	H	N
Calculado:	44,63	5,95	21,43
Hallado:	44,67	5,58	21,79

De los residuos de las aguas madres concentra



das por evaporación y de las fracciones previas pueden obtenerse mediante cromatografía, tal como se ha descrito más arriba, otras cantidades más del producto deseado.

Ejemplo 13

5

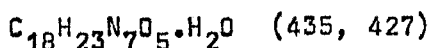
Se procede del mismo modo que en el ejemplo 12, pero empleando 18,4 g de ácido 5-etil-orótico en lugar del ácido 5-metil-orótico. El tratamiento ulterior de la mezcla de la reacción, hasta inclusive la purificación previa en el intercambiador de cationes, se efectúa del mismo modo que en el ejemplo 12.

10

El producto liofilizado así obtenido se somete en el sistema n-butanol-agua a la distribución en contra corriente. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran mediante evaporación bajo presión reducida, se reciben en agua y se liofilizan. Se recrystaliza entonces 2 veces, cada una de ellas desde 20 ml de agua. Después de secar en el vacío sobre pentóxido de fósforo se obtienen 12,3g (= 28,3 % de lo teórico) de hidrato de 5-etiloretil-L-histidil-L-prolinamida. Punto de fusión: 186°; $[\alpha]_D^{24} = -46,0^{\circ}$ (c = 0,5, metanol).

15

20



	C	H	N
Calculado:	49,64 %	5,79 %	22,52 %
Hallado:	49,50 %	5,87 %	22,59 %

25

Las aguas madres de la recrystalización se liofilizan. En cada caso 2 g de ellas se disuelven en metanol-agua (1 : 1) y se cromatografían a través de una columna a base de 350 g de óxido básico de aluminio, observándose la salida de las diversas fracciones por absorción ul-

30



travioleta en 254 nm. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran por evaporación bajo presión reducida, se disuelven con metanol, se filtran y se vuelven a concentrar mediante evaporación. De este modo se obtienen
 5 de nuevo 4,1 g (9,4 %), o sea, en total 16,4 g (= 37,7 % de lo teórico) del producto deseado.

Ejemplo 14

Se procede lo mismo que en el ejemplo 12, si
 10 bien se emplean 19,8 g de ácido 5-n-propil-orótico en lugar del ácido 5-metil-orótico. Después de tratada la mezcla de la reacción y de purificada previamente por medio de un intercambiador de iones conforme al proceder descrito en el ejemplo 12, el material liofilizado obtenido se redisuelve
 15 desde 90 ml de etanol. Al cabo de 12 horas a 0° C, la masa gelatinosa se remueve con 100 ml de etanol glacial, y se aspira. Mediante recristalización desde metanol/etanol (1:5), y seguidamente desde metanol/agua (1 : 1), se obtiene hidrato puro de 5-n-propil-orotil-L-histidil-L-prolinamida.

20 Las aguas madres reunidas se concentran mediante evaporación, y el residuo se recristaliza desde metanol-agua (1 : 1), metanol/etanol (1 : 5), y seguidamente de nuevo desde metanol-agua (1 : 1). Se obtienen de este modo nuevas cantidades del producto deseado.

25 Rendimiento total: 17,1 g (= 38,0 % del teórico)

Punto de fusión: 187° C; $[\alpha]_D^{24} = -48,6^{\circ}$ (c = 0,5, metanol)

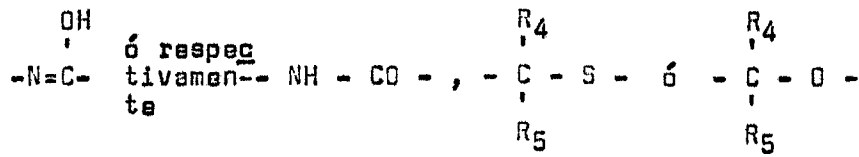


	C	H	N
Calculado:	50,77 %	6,06 %	21,82 %
30 Hallado:	50,86 %	6,12 %	22,19 %



Conforme a los procedimientos descritos anteriormente y, en especial, a los ilustrados en los ejemplos, se pueden obtener también, entre otros, los siguientes compuestos de la fórmula general I. (Siempre que a este particular no se den datos sobre configuraciones, pueden en estos compuestos los tres componentes de partida, es decir, la prolinamida, la histidina, así como el ácido de la fórmula II, encontrarse cada uno de ellos como racemato, en la forma L o en la forma D, si bien se prefiere la configuración L en todos los casos).

- Orotil-D,L-histidil-D,L-prolinamida
- Orotil-L-histidil-D-prolinamida
- Orotil-L-histidil-D,L-prolinamida
- L-2-oxo-imidazolidin-4-carbonil-L-histidil-D,L-prolinamida
- (5-iso-propil-orotil)-histidil-prolinamida
- 2-oxo-5,5-dimetil-imidazolidin-4-carbonil-histidil-prolinamida
- 2-oxo-4,5-dimetil-imidazolidin-4-carbonil-histidil-prolinamida
- 2-oxo-5-etil-imidazolidin-4-carbonil-histidil-prolinamida
- 2-oxo-5-metil-5-etil-imidazolidin-4-carbonil-histidil-prolinamida
- 5-oxo-2,2,6-trimetil-tiomorfolin-3-carbonil-histidil-prolinamida
- 5-oxo-2,3,6-trimetil-tiomorfolin-3-carbonil-histidil-prolinamida
- 5-oxo-6,6-dimetil-tiomorfolin-3-carbonil-histidil-prolinamida
- 5-oxo-morfolin-3-carbonil-histidil-prolinamida
- 5-oxo-2,6-dimetil-morfolin-3-carbonil-histidil-prolinamida



5

en la que R₄ y R₅ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o radicales alcoholos con 1 a 3 átomos de carbono,

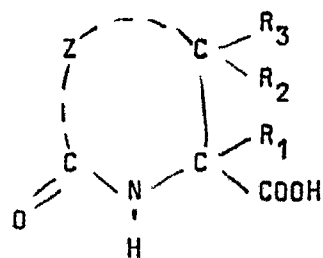
y de sales de estos compuestos con ácidos utilizables en Farmacia, caracterizado porque

10

a) se hace reaccionar histidilprolinamida, con la posición 1-(3) del grupo imidazol en el radical histidilo, eventualmente protegida de manera reversible, o bien un derivado sililado de la histidilprolinamida obtenido de manera en sí conocida mediante reacción con un agente de sililación derivado de un trialcohilsilanol o dialcohilsilandiolo (con 1 a 3 átomos de carbono en cada uno de los radicales alcoholos), con un ácido carboxílico de las fórmulas

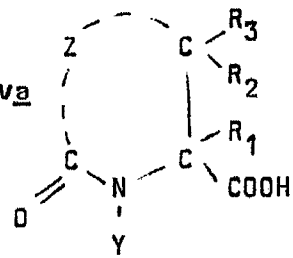
15

20



25

II
o respectivamente



IIa

en las que de R₁ a R₃ y Z tienen los mismos significados de más arriba, e Y representa un grupo separable por vía hidrogenolítica,

30

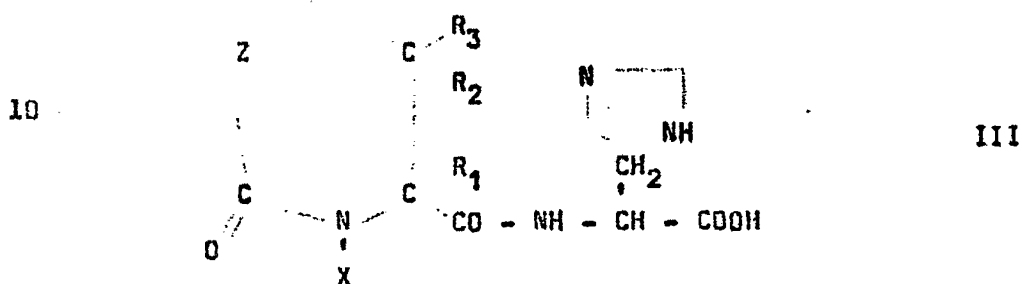
en presencia de un agente fijador del agua, o bien con un



derivado funcional de un ácido de la fórmula II ó respectivamente IIa, a continuación de lo cual se separa eventualmente, de la manera en sí conocida, el grupo Y, el grupo protector del grupo imidazol en el radical histidilo, o los grupos aillos eventualmente existentes, o

5

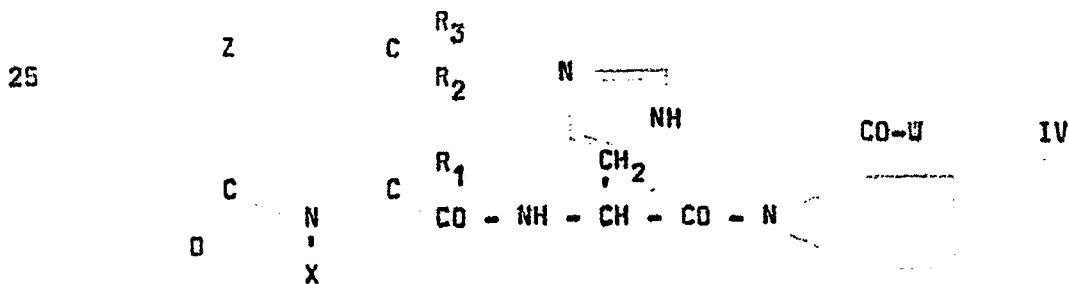
b) se ha reaccionar prolinamida con un compuesto de la fórmula



15 (en la que de R₁ a R₃ y Z tienen los mismos significados de más arriba, y X representa un átomo de hidrógeno o el grupo Y definido más arriba) con la posición 1-(3) del grupo imidazol eventualmente protegida de manera reversible, en presencia de un agente fijador del agua, o bien con un

20 derivado funcional de un compuesto de la fórmula III, a continuación de lo cual se separan los grupos protectores eventualmente existentes, o

c) un grupo de la fórmula



30

1400 

(en la que R_1 a R_3 , así como X y Z, tienen el mismo significado de más arriba y W significa un grupo hidroxilo o aciloxi, un radical p-nitrofenoxi, tri o pentaclorofenoxi, pentafluorfenoxi, piridiloxi, fenilmercapto, p-nitrofenilmercapto o cianometiloxi, o bien el radical de la N-hidroxisuccinimida),

5

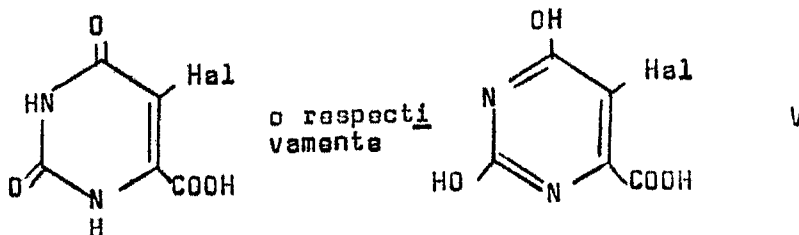
con la posición 1-(3) del grupo imidazol eventualmente protegida de manera reversible, se hace reaccionar con amoníaco o con una sustancia que desprenda amoníaco en las condiciones de la reacción, y continuación de lo cual se separan los grupos protectores eventualmente existentes, o

10

d) para la obtención de los compuestos de la fórmula I, en los que Z representa $-N=C(OH)-$ o respectivamente $-NH-CO-$, y R_1 y R_2 representan conjuntamente un enlace adicional entre los átomos de carbono que llevan estos radicales, mientras que R_3 significa un átomo de carbono, se hace reaccionar histidilprolinemida, con la posición 1-(3) del grupo imidazol en el radical histidilo eventualmente protegida de manera reversible, preferentemente por medio de grupos separables por vía hidrogenolítica, con un ácido de la fórmula

15

20



25

en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo, en presencia de un agente fijador del agua, en especial una carbodiimida, o bien con un derivado funcional de uno de tales ácidos, después de lo cual se elimina del produc

30



to intermedio obtenido, eventualmente después de separados los grupos protectores del radical histidilo, el átomo de halógeno mediante hidrogenólisis con hidrógeno activado por vía catalítica, pudiendo eliminarse al mismo tiempo los grupos protectores del radical histidilo separables por vía hidrogenolítica, posiblemente existentes, y transformando eventualmente los compuestos de la fórmula I obtenidos, en sales con ácidos utilizables en farmacia, de la manera en sí conocida.

2a.- Procedimiento para la obtención de derivados de dipéptidos de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por hacerse reaccionar histidilprolinamida con ácido orótico, en presencia de un agente fijador del agua, en especial de una carbodiimida, para obtener orotil histidilprolinamida.

3a.- Procedimiento para la obtención de derivados de dipéptidos de acuerdo con la reivindicación 1d, caracterizado por someterse 5-cloro ó 5-bromo-orotil-L-histidil-L-prolinamida a una hidrogenólisis deshalogenante, en presencia de un catalizador de hidrogenación a base de metal noble, con preferencia un catalizador de paladio o de platino.

4a.- Procedimiento para la obtención de derivados de dipéptidos de acuerdo con las reivindicaciones 1d y 3, caracterizado porque la hidrogenólisis se lleva a cabo en presencia de una sustancia fijadora de ácidos halógenos.

5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE DIPEPTIDOS".

Tal y como se deja descrito en la memoria

14 OCT



precedente, que consta de treinta y cinco hojas foliadas
y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 14 de Octubre de 1975

P.A. de Chemie Grünenthal GmbH.

5

Victor Gil Vega