

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	445763	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.466

Pat 320

12	PRIORIDADES:	13	FECHA	14	PAIS
31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS
	10144/75		8-3-75		Gran Bretaña
-8 FEB. 1977					

17	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

14	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE HISTIDINA"	

71	SOLICITANTE (S)
RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
P.O. Box 26, 1-17 Burlington Lane, Londres, Inglaterra, W4 2RW	

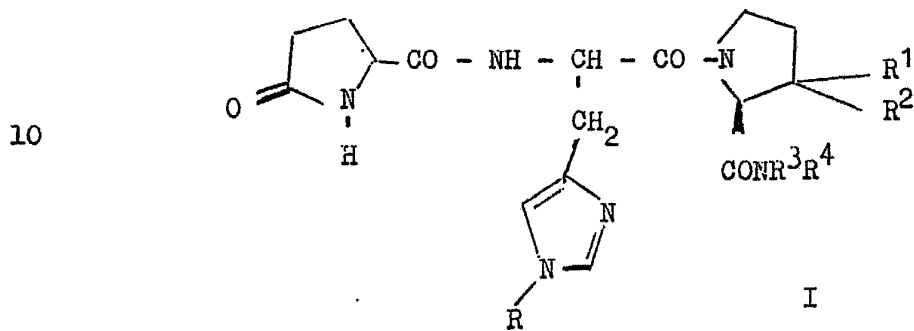
72	INVENTOR (ES)
Barry Arnold Morgan y Derek John Schafer	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

Este invento se refiere a derivados de histidina, a procedimientos para su preparación, y a composiciones terapéuticas de dichos derivados.

De acuerdo con este invento se proporcionan
5 compuestos de la fórmula I:



15 en donde R es hidrógeno o alcoholo de C₁₋₃; R¹ es alcoholo o alcoxi de C₁₋₃; R² es hidrógeno, alcoholo o alcoxi de C₁₋₃; R³ es hidrógeno, alcoholo de C₁₋₆ o cicloalcoholo de C₃₋₆; y R⁴ es hidrógeno o alcoholo de
20 C₁₋₆.

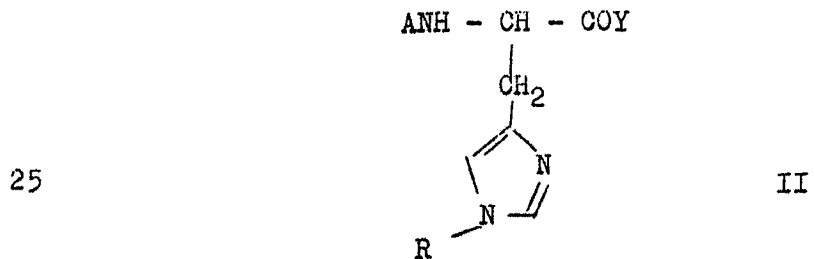
5 Los compuestos son derivados de los aminoácidos, el ácido L-piroglutámico y la L-histidina y ha de entenderse que en los compuestos de fórmula I los residuos de histidilo y piroglutamilo están en la configuración L.

El invento proporciona también composiciones terapéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos del invento presentan actividad farmacológica en ratones en el método de hipotermia con reserpina, un ensayo para seleccionar la actividad antidepressiva, y puede esperarse que se empleen en el tratamiento de la depresión. Los compuestos que están químicamente relacionados con la tiro-

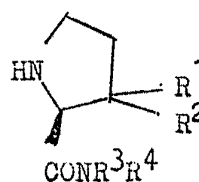
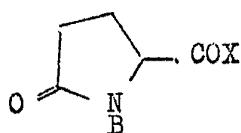
15 tropina hipotalámica que libera la hormona (TRH), L-piroglutamil-L-histidil-L-prolineamida, puede esperarse que presenten efectos similares sobre la glándula pituitaria.

20 Los compuestos del invento pueden prepararse uniendo un derivado de L-histidina de fórmula II:



en donde A e Y son respectivamente bien grupos protectores o grupos capaces de formar enlaces peptídicos con primeramente bien

5



10

III

IV

(a) un compuesto de fórmula III en donde B es hidrógeno o un grupo protector y X es un grupo capaz de formar un enlace peptídico; o

15

(b) un compuesto de fórmula IV.

y en segundo lugar el dipéptido resultante se une con el otro compuesto, y separando los grupos protectores.

20

Convenientemente los compuestos pueden prepararse, uniendo por las técnicas típicas de la química de los péptidos, un compuesto de fórmula II en donde R es como se ha definido antes, A es hidrógeno e Y es un grupo protector tal como un grupo alcoxi inferior de C₁₋₄, con un compuesto de fórmula III en donde X es un grupo capaz de formar un enlace peptí-

25

dico tal como hidroxí, fenoxi sustituido (por ejemplo p-nitrofenoxi, triclorofenoxi o pentaclorofenoxi) o azido y B es hidrógeno o un grupo protector tal como benciloxicarbonilo para formar un grupo di-
5 péptido en el que posteriormente el grupo Y se convierte en un grupo capaz de formar un enlace peptídico tal como hidroxí o azido, y se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido antes, con separación
10 subsiguiente de cualesquiera de los grupos protectores. La reacción de unión que implica un grupo carboxilo, es decir, en la fórmula II cuando X es hidroxí o en el dipéptido cuando Y es hidroxí se llevan a cabo en presencia de un agente de unión tal como
15 N,N'-diciclohexilcarbodiimida, preferiblemente en presencia de un inhibidor de la racemización tal como hidroxibenzotriazol.

Alternativamente los compuestos pueden prepararse uniendo por técnicas típicas de la química
20 de péptidos un compuesto de fórmula II en donde R es como se ha definido antes, A es un grupo protector en la posición N comunmente empleado en la química de péptidos (tal como t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo), e Y es un grupo capaz de formar un enlace
25 peptídico tal como hidroxí, fenoxi sustituido o azido

con un compuesto de fórmula IV en donde R^1 , R^2 , R^3
y R^4 son como se han definido antes para formar un
dipéptido. El grupo protector de la posición N se
separa y el compuesto resultante unido por métodos
5 típicos de la química de péptidos con un compuesto
de fórmula III en donde X es un grupo capaz de for-
mar un enlace peptídico tal como hidroxilo, fenoxi
sustituído, azido o cloro y B es hidrógeno o un gru-
po protector tal como benciloxicarbonilo, con sepa-
10 ración subsiguiente de cualesquiera grupos protecto-
res. Las reacciones de unión que implican grupos car-
boxi libres, es decir cuando X o Y son hidroxilo se
llevan a cabo o en presencia de un agente de unión
tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida preferible-
15 mente en presencia de un inhibidor de racemización
tal como hidroxibenzotriazol.

Los compuestos de fórmula IV en donde R^1 ,
 R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido antes pueden
prepararse a partir de las prolinas sustituidas con
20 alconilo correspondientes protegiendo la función imi-
no, por ejemplo con grupos t-butoxicarbonilo o ben-
cilocarbonilo, activando el grupo carbonilo por
uno de los métodos típicos de la química de los pép-
tidos (tal como el método del anhídrido mixto o el
25 éster activado), uniendo el compuesto activado con

amoníaco o una amina de un disolvente adecuado y separando el grupo protector en la posición N por métodos típicos de la química de los péptidos.

5 Este invento se ilustra por los Ejemplos siguientes no limitativos, en los cuales las temperaturas están en grados centígrados.

Ejemplo 1

10 L-piroglutamil-L-histidil-trans-3-metil-L-prolinamida
(I, R = H, R¹ = trans-3-CH₃, R² = R³ = R⁴ = H)

(i) N-t-butoxicarbonil-trans-3-metil-L-prolina

15 Se añadieron trietilamina (3,5 ml) y carbonato de t-butil-2,4,5-triclorofenilo (3,5 g) a una solución de trans-3-metil-L-prolina (1,25 g) en t-butanol (12 ml) y agua (8 ml). La mezcla se calentó a 60° durante 2 horas, se evaporó, el residuo se disolvió en solución de bicarbonato de sodio 1N (50 ml) y la solución se lavó con éter. Se añadió ácido cítrico sólido en exceso, el producto se extrajo con acetato de etilo, los extractos reunidos se secaron
20 (Na₂SO₄) y se evaporaron dando un producto cristalino bruto (1,6 g). La recristalización en acetato de etilo/petroleo ligero (40-60°) dió el producto deseado (1,33 g). P. de F. 146-150° $[\alpha]_D^{20}$ -60,1° (c, 1,0, cloroformo).
25

(ii) N-t-butoxicarbonil-trans-3-metil-L-prolinamida

Se añadió N-metil-morfolina (6,0 ml) a una solución de N-t-butoxicarbonil-trans-3-metil-L-prolina (1,1 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a -20°. 5 Isobutilcloroformiato recientemente destilado (0,8 g) se añadió gota a gota y la solución se agitó durante 10 minutos a -20°. Se añadió solución de amoníaco concentrado (5 ml) y la solución se agitó durante 2 horas, se evaporó, se recogió el residuo en 10 acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 10%, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La evaporación dió el producto cristalino bruto (1,0 g). La recristalización en acetato de etilo/petroleo ligero (40-60°) dió el producto deseado (0,91 g). P. de F. 100-101°, $\left[\alpha \right]_D^{20} -79,7'$ (c, 1,0, cloroformo).

(iii) Clorhidrato de trans-3-metil-L-prolinamida

Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (7,5 N, 5 ml) se añadió a una solución de 20 N-t-butoxicarbonil-trans-3-metil-L-prolinamida (0,65 g) en 10 ml de dioxano. Después de 2 horas se filtró el sólido cristalino y se recristalizó en etano/éter dando el producto (0,47 g), P. de F. 235-237° $\left[\alpha \right]_D^{20} -14,8'$ (c, 1,0, agua).

25 (iv) L-piroglutamil-L-histidil-trans-3-metil-L-pro-

linamida.

El clorhidrato de trans-3-metil-L-prolinamida (0,50 g) en dimetilformamida (5 ml) se añadió a una solución de L-piroglutamil-L-histidina-azida, preparada a partir de hidrazida (0,9 g), en dimetilformamida (15 ml) a -20° y trietilamina (0,45 ml) añadida. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtró, evaporó, se disolvió el residuo en piridina acuosa al 1% (10 ml) y se aplicó a una columna de resina de sulfoestilo "Sephadex" C-25 (50 g pesada como resina húmeda; diámetro de la columna 2 cm) equilibrada con piridina acuosa al 1%.

La columna se eluyó por una técnica de gradiente empleando piridina acuosa al 5% por un recipiente de mezcla esférico de 1 litro relleno con piridina acuosa al 1%. Las fracciones que contenían el producto (según se detectó por rotación óptica y c.c.d) se reunieron, evaporaron y el residuo se trituró con éter dando el producto (en forma de monohidrato) en forma de un sólido amorfo (0,70 g). $[\alpha]_D^{20} -46,7^{\circ}$ (c, 1,0 agua). R_p 3B 0,48 p. de f. 145-148^o.

Análisis

Encontrado C, 52,5: H, 7,0: N, 21,3

$C_{17}H_{24}N_6O_4$, H₂O requiere

C, 51,8: H, 6,7: N, 21,3%

Ejemplo 2

L-piroglutamil-L-histidil-trans-3-etil-dl-prolinamida
(i) trans-3-etil-dl-prolina.

Se disolvió benciloxicarbonilaminomalonato
5 de dietilo (11,5 g, 38 mM) en etanol anhidro (50 ml)
y se añadió a una solución de sodio (150 mg) en eta-
nol anhidro (10 ml). Se añadió gota a gota pent-2-
-enal (3,2 g, 38 mM) en etanol (10 ml) a la mezcla
agitada y la solución se agitó durante 1 hora. A con-
10 tinuación se añadió una solución de ácido acético
(0,29 ml) en etanol (1 ml) y la solución se hidrógeno
durante 2 horas a presión atmosférica empleando pa-
ladio sobre carbono (5%) como catalizador. El catali-
zador se separó por filtración y el filtrado se eva-
15 poró. El residuo se disolvió en cloroformo y la solu-
ción se lavó con salmuera que contenía un poco de bi-
carbonato de sodio, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó.
La destilación del residuo a 15 mm Hg dió 4-etil-5,5-
-dicarboetoxi-2-pirrolina (5,65 g) en forma de un
20 aceite incoloro, P. de Eb. 115-120° (15 mm Hg) I.R.
1715, 1610 cm^{-1} .

Se añadió pirrolina (4,68 g, 19,5 mM) a
una mezcla de NaOH 1 M (80 ml) y etanol (80 ml) y la
solución se agitó a 50° durante 4 horas. A continua-
25 ción la solución se enfrió, se añadió borohidruro de

sodio (1,0 g) y se agitó a 25° durante 10 horas más. La solución se acidificó luego cuidadosamente con HCl diluido hasta pH 4, se concentró y se aplicó a una columna de resina DOWEX 50WX8 (en forma H⁺, 100 ml). La elución con amoníaco acuoso (2 M) proporcionó una solución que por evaporación dió trans-3-etil-dl-prolina (2,1 g), P. de F. 208-209°; R_F 3B 0,43. Análisis en un analizador de aminoácidos Jeol 6AH (columna de 50 cm, tampón de citrato de sodio 0,2 N, pH 3,25, temperatura 57°) mostró un solo pico (tiempo de elución: 117 minutos).

(ii) t-butiloxicarbonil-trans-3-etil-dl-prolina.

Este se preparó a partir de trans-3-etil-dl-prolina (1,72 g) por el método del ejemplo 1 (i) en forma de un aceite (2,82 g) R_F 3A 0,92.

(iii) t-butiloxicarbonil-trans-3-etil-dl-prolinamida.

Este se preparó a partir de t-butiloxicarbonil-trans-3-etil-dl-prolina (3,5 g) por el método del Ejemplo 1 (ii) proporcionando, después de cromatografía sobre una columna de sílice, t-butiloxicarbonil-trans-3-etil-dl-prolinamida (3,1 g) en forma de cristales blancos, P. de F. 78-80°;

(iv) clorhidrato de trans-3-metil-dl-prolinamida.

Este se preparó a partir de t-butiloxicarbonil-trans-3-etil-dl-prolinamida (3,0 g) por el método

do del Ejemplo 1 (iii) proporcionando clorhidrato de trans-3-etil-dl-prolinamida (1,5 g) en forma de cristales blancos, P. de F. 206-207°. R_F 3A 0,22, R_F 3B 0,72.

5 (v) Trans-3-etil-dl-prolinamida.

El clorhidrato de trans-3-etil-dl-prolinamida (0,5 g) se disolvió en agua y se hizo pasar a través de una columna de resina DEAE-Sephadex (en forma OH⁻). Las fracciones que contenían producto
10 (según se detectó por c.c.d.) se reunieron y evaporaron hasta sequedad dando el hidrato de trans-3-etil-dl-prolinamida (0,45 g) en forma de un sólido blanco. P. de F. 89,5-91°, R_F 3A 0,22 R_F 3B 0,72.

15 (vi) L-piroglutamil-L-histidil-trans-3-etil-dl-prolinamida.

trans-3-etil-dl-prolinamida (288 mg, 2 mM), benziloxycarbonil-L-piroglutamil-L-histidina (822 mg, 2 mM) e hidroxibenzotriazol (550 mg, 4 mM) se disolvieron en dimetilformamida (6 ml), la solución se
20 enfrió a 0°, y se añadió dicitclohexilcarbodiimida (480 mg, 2,2 mM) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró luego y se evaporó el filtrado. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano-agua (1:1, 80 ml) se añadió paladio sobre carbono (10%, 60 mg) y la solución se hidrogenó durante
25

4 horas a presión atmosférica. El catalizador se separó entonces por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. La goma resultante se distribuyó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (80 ml). Se separó la fase acuosa, se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en una solución acuosa que contenía 1% de ácido acético/0,05% de piridina. Esto se aplicó a una columna de resina S.P.-Sephadex C25 (en forma de piridinio) que se equilibró con solución acuosa de ácido acético al 1%/piridina al 0,05%. La columna se eluyó por una técnica de gradiente empleando una solución acuosa de ácido acético al 1%/piridina al 1% por medio de un recipiente de mezcla esférico de 500 ml relleno con solución acuosa de ácido acético al 1%/piridina al 0,05%. Las fracciones que contenían el producto (según se detectó por c.c.d.) se reunieron y evaporaron proporcionando L-piroglutamil-L-histidil-trans-3-etil-dl-prolinamida (205 mg) en forma de un sólido amorfo blanco. P. de F. 156-160°. R_F 3A 0,27, R_F 3B 0,50. El análisis de aminoácidos después de hidrólisis ácida dió las relaciones siguientes: histidina 0,95, ácido glutámico 0,99, 3-etil-prolina 1,06.

Ejemplo 3

L-piroglutamil-L-histidil-3,3-dimetil-dl-prolinamida

(i) 3,3-dimetil-dl-prolina.

Se disolvió benciloxicarbonilaminomalonato de dietilo (3,09 g, 10 mM) en etanol anhidro (15 ml) y se añadió a una solución de etóxido de sodio (a partir de 100 mg de sodio) en etanol (3 ml). Se añadió 3-metilbut-2-enal (840 mg, 10 mM) en etanol (6 ml) y la solución se agitó a 25° durante 24 horas. Se añadió a continuación ácido acético (0,28 ml) y la solución se hidrogenó durante 24 horas empleando paladio sobre carbono (10%, 500 mg) como catalizador. La solución se filtró, se evaporó y el residuo se cromatografió sobre una columna de sílice empleando éter/éter de petróleo (40-60°) (1:1) como eluyente dando 2,2-dicarboetoxi-3,3-dimetilpirrolidina (0,9 g).

Este diéster (850 mg) se llevó a reflujo en ácido clorhídrico 5M (10 ml) durante 4 horas, dando después de evaporación, un sólido blanco pulverulento. La recristalización en metanol/éter dió clorhidrato de 3,3-dimetil-dl-prolina (451 mg) en forma de cristales blancos, P. de F. 110-112°.

(ii) t-butiloxicarbonil-3,3-dimetil-dl-prolina.

Este se preparó a partir del clorhidrato de 3,3-dimetil-dl-prolina (1,07 g) por el método del Ejemplo 1 (i) proporcionando t-butiloxicarbonil-3,3-

-dimetil-dl-prolina (1,45 g) en forma de un sólido cristalino blanco, P. de F. 107-108,5°.

(iii) t-butiloxicarbonil-3,3-dimetil-dl-prolinamida.

5 Este se preparó a partir de t-butiloxicarbonil-3,3-dimetil-dl-prolina (900 mg) por el método del Ejemplo 1 (ii) proporcionando t-butiloxicarbonil-3,3-dimetil-dl-prolinamida (375 mg) en forma de un sólido cristalino blanco, P. de F. 115-117°.

(iv) Clorhidrato de 3,3-dimetil-dl-prolinamida.

10 Este se preparó a partir de t-butiloxicarbonil-3,3-dimetil-dl-prolinamida (300 mg) por el método del Ejemplo 1 (iii) proporcionando clorhidrato de 3,3-dimetil-dl-prolinamida (175 mg) en forma de un sólido cristalino blanco, P. de F. 220-223°.

15 (v) 3,3-dimetil-dl-prolinamida.

Este se preparó a partir de la sal clorhidrato (170 mg) por el método del Ejemplo 2 (v) en forma de un sólido blanco (135 mg) R_F 3A 0,19, R_F 3B 0,70.

20 (vi) L-piroglutamil-L-histidil-3,3-dimetil-dl-prolinamida.

Este se preparó a partir de 3,3-dimetil-dl-prolinamida (100 mg) por el método del Ejemplo 2 (vi) en forma de un polvo blanco (195 mg), P. de F. 180° (reblandecimiento a 135°) R_F 3B 0,65. El análisis de aminoácidos después de hidrólisis ácida dió las re-

25

laciones siguientes: histidina 1,02, ácido glutámico 0,89, 3,3-dimetilprolina 1,02, $[\alpha]_D^{22} + 5,9^\circ$ (c = 1, dimetilformamida).

5

Ejemplo 4

L-piroglutamil-N^ε-metil-L-histidil-trans-3-metil-L-prolinamida.

(i) Benciloxicarbonil-L-piroglutamil-N^ε-metil-L-histidina.

10

N^ε-metil-L-histidina (428 mg) y carbonato de sodio (288 mg) se disolvieron en agua (5 ml) y la solución se ajustó a pH 8,5. Se añadió el éster de N-hidroxisuccinimido del ácido benciloxicarbonil-L-piroglutámico (933 mg) en dioxano (5 ml) y la solución se agitó durante 15 horas a 22°. La solución se evaporó y el residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice (15 x 330 mm) empleando isopropanol-acetato de etilo-ácido acético-agua (3:1:1:1) como eluyente dando, después de evaporación de la fracción apropiada, el producto (615 mg) en forma de un sólido blanco, P. de F. 192-195°, R_F 3A 0,21, R_F 3B 0,69 $[\alpha]_D^{22} - 1,3^\circ$ (c = 1, dimetilformamida)

15

20

(ii) L-piroglutamil-N^ε-metil-L-histidil-trans-3-metil-L-prolinamida.

25

Este se preparó a partir de benciloxicarbo-

5 nil-L-piroglutamil-N^ε-metil-L-histidina (207 mg) y trans-3-metil-L-prolinamida (77 mg) por el método del Ejemplo 2 (vi) proporcionando un sólido higroscópico blanco (90 mg) R_F 3A, P. de F. 135-140°, R_F 3B 0,60.

(Encontrado C, 55,0; H, 7,0; N, 21,2; C₁₈H₂₃N₆O₄ requiere C, 55,4; H, 6,7; N, 21,5%) $\left[\frac{\alpha}{D} \right]_D^{22} = -23,9^\circ$ (c = 1, dimetilformamida).

10

Ejemplo 5

L-piroglutamil-L-histidil-trans-3-metil-L-prolinciclohexilamida.

(i) t-butiloxicarbonil-trans-3-metil-L-prolinciclohexilamida.

15

Este se preparó a partir de t-butiloxicarbonil-trans-3-metil-L-prolina (1,15 g) y ciclohexilamina (2,85 ml) por el método del Ejemplo 1 (ii) en forma de un sólido blanco (1,3 g), P. de F. 130-134°, R_F 1F 0,53.

20

(ii) Trans-3-metil-L-prolinciclohexilamida.

25

Este se preparó a partir de t-butiloxicarbonil-trans-3-metil-L-prolinciclohexilamida (900 mg) por el método de los Ejemplos 1 (iii) y 1 (iv) proporcionando un sólido blanco (410 mg). P. de F. 111-113°. R_F 2A 0,33.

(iii) L-piroglutamil-L-histidil-trans-3-metil-L-pro-
linciclohexilamida.

5 Este se preparó a partir de L-piroglutamil-
-L-histidina de benciloxicarbonilo (565 mg) y trans-
-3-metil-L-prolinciclohexilamida (300 mg) por el méto-
do del Ejemplo 2 (vi) como un sólido blanco (272 mg),
P. de F. 145-150°, R_F 3A 0,43, R_F 3B 0,78 $\frac{22}{D}$ -
-14,9°.
(c = 1, dimetilformamida) R_F4A 0,50.

10

Ejemplo 6

L-piroglutamil-L-histidil-trans-3-metil-L-prolinhe-
xilamida.

15 Este se preparó por el método del Ejemplo 5
proporcionando un polvo blanco R_F4A 0,52 R_F 3B 0,82.

En los Ejemplos anteriores la cromatogra-
fía de capa delgada (c.c.d.) se realizó en placas de
Kieselgel GF₂₅₄ y empleando los sistemas de disolven-
tes siguientes:

20

1E Metanol, cloroformo 1:4

1F Metanol, cloroformo 1:9

2A Cloroformo, metanol, ácido acético 18:2:1

3A Cloroformo, metanol, ácido acético, agua
80:18:2:3

25

3B Cloroformo, metanol, ácido acético, agua

30:20:4:6

4A n-butanol, acetato de etilo, ácido acético,
agua 1:1:1:1

5 6C n-butanol, piridina, ácido acético, agua,
30:20:6:12

7C Acetato de etilo, piridina, ácido acético,
agua 120:20:6:11

10 El compuesto del Ejemplo 1 cuando se ensayó
en ratones en el inverso del ensayo de hipotermia
inducida por resina de acuerdo con el método de B.M.
Askew, Life Sci, 10, 725, (1963) presentó un efecto
calorigénico significativo (P 0,05, Ensayo de Mann
Whitney U) durante 4 horas en ratones completamente
tratados con reserpina.

15 Este compuesto era 3 a 4 veces más potente
que el TRH cuando se administró en dosis de 1-30
mg/kg por vía oral.

20 Las composiciones terapéuticas pueden estar
en una forma adecuada para administración oral o en
una forma adecuada para administración parenteral.
Tales composiciones orales pueden tomar la forma de
cápsulas, tabletas, gránulos o preparaciones líquidas
tal como elixires, jarabes o suspensiones.

25 Las composiciones destinadas para adminis-
tración parenteral pueden estar en forma de prepara-

ciones estériles inyectables tales como soluciones en agua o soluciones salinas.

5 Con fines de conveniencia y de precisión de la dosificación, las composiciones se emplean ventajosamente en una forma de dosificación unitaria. Para administración oral la forma de dosificación unitaria puede contener de 1 mg a 100 mg de un compuesto de Fórmula I.

10

- REIVINDICACIONES -

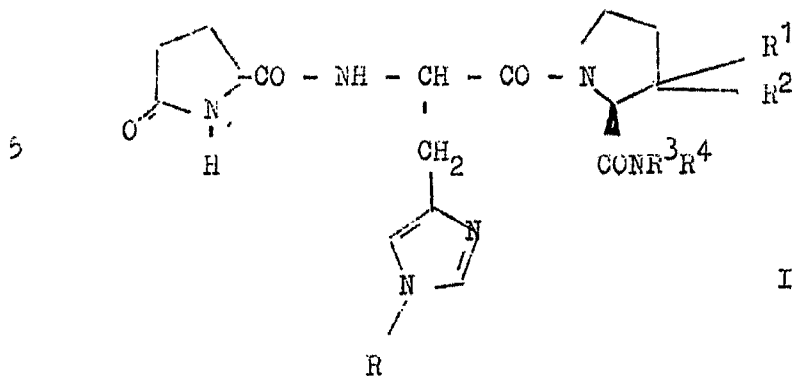
15

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

20

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de histidina de la fórmula

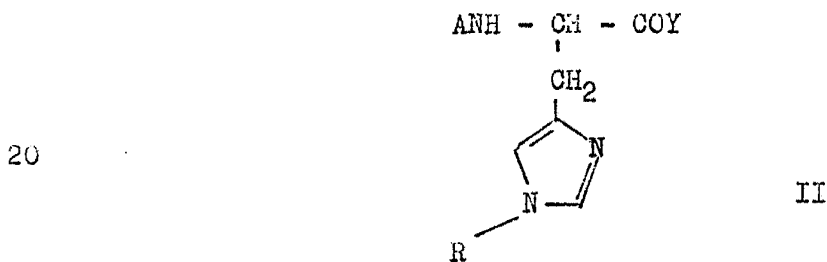
25



10

en donde R es hidrógeno o alcoholo de C₁₋₃, R¹ es alcoholo o alcoxi de C₁₋₃, R² es hidrógeno, alcoholo o alcoxi de C₁₋₃, R³ es hidrógeno, alcoholo de C₁₋₆ o cicloalcoholo de C₃₋₆ y R⁴ es hidrógeno o alcoholo de C₁₋₆, estando caracterizado dicho procedimiento porque un compuesto de fórmula II

15

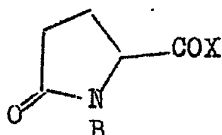


25

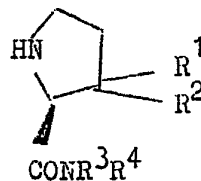
en donde A e Y son respectivamente bien un grupo protec-

tor o un grupo capaz de formar un enlace peptídico, se une primeramente con bien

5



III



IV

10

(a) un compuesto de fórmula III en donde B es hidrógeno o un grupo protector y X es un grupo capaz de formar un enlace peptídico; o (b) un compuesto de fórmula IV; y en segundo lugar el dipéptido resultante se une con el otro compuesto, y se separa cualesquiera grupos protectores.

15

20

25

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se une primeramente con el compuesto de fórmula III y porque en segundo lugar el dipéptido resultante en donde B es hidrógeno o benciloxicarbonylo, R es hidrógeno o metilo, e Y es hidroxilo o azido; se une con el compuesto de Fórmula IV en donde R¹ es metilo o etilo, R² es hidrógeno o metilo, R³ es hidrógeno, hexilo o ciclohexilo y R⁴ es hidrógeno; se-

guido, cuando B es benciloxicarbonilo por hidrogenación.

5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado porque cuando Y es hidroxilo la unión se lleva a cabo en presencia de dicianexilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol.

4ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de histidina.

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

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

Madrid, -4 MAR. 1976

P.A.

Manuel de Mazarin
por Poder

27.2.76/RTA.-