



ESPAÑA

19 ES	11 NÚMERO	10 A I
	21	453.305
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		13-11-1976

**PATENTE DE INVENCION**

P.- 62.279  
Div. II-C

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	436.986

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

71 SOLICITANTE (S)
CHINOLIN GYÓGYSZER ES VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYARA RT.

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

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

73 TITULAR (ES)

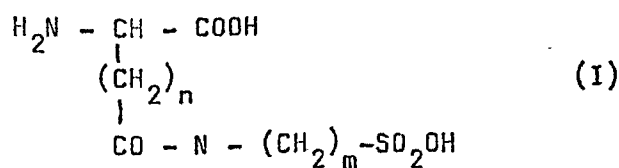
74 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

P.-62.279

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)

5



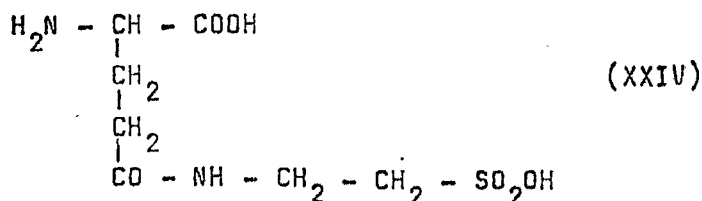
10 en donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo al-  
cohilo con 1 a 4 átomos de carbono, n significa un número  
entero comprendido entre 1 y 3, y m significa 2 ó 3.

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

Ciertos nuevos compuestos de acuerdo con el invento  
poseen propiedades farmacéuticas valiosas, mientras que -  
otros tipos pueden emplearse como intermedios en la pro-  
ducción de compuestos con valiosas propiedades fisiológi-  
cas o farmacéuticas.  
20

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

25



Este compuesto posee amplios efectos terapéuticos y -  
30 preventivos en alteraciones patológicas vinculadas directa

1 o indirectamente a las lesiones del "AGAS" (Acrobiosphe--  
rical-Genetical-Adaptational-System) (Sistema de adapta--  
ción genético-aerobiosférico).

5 Para aclarar la idea del AGAS, se enumerarán los te--  
jidos y órganos más importantes que constituyen el siste--  
ma.

a) Superficies de separación biológicas que forman  
el límite entre el organismo y la atmósfera como biosfe--  
ra (piel y otras estructuras dérmicas, cornea y conjuntiva,  
10 va, boca y cavidad faríngea, tracto respiratorio y pulmo--  
nes);

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

15 c) los órganos que participan en lá regulación del --  
balance de ion terrestre (el sistema de transporte trasepi--  
telial, las vellosidades intestinales y los túbulos rena--  
les);

d) los dientes ..... requeridos para la desintegra--  
20 ción de alimentos sólidos (con la encía y fijados por la  
raíz);

e) los órganos terrestres de oído, gusto y que forman  
el sonido.

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

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

1 Efecto radioprotector, efecto promotor de la cura--  
ción de heridas, efecto de activación general del mesen-  
quima, protección frente al peligro aumentado de las in-  
fecciones y contaminaciones de la membrana mucosa y la -  
5 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 in-  
fecciones de la piel por virus y por hongos.

10 Frente a los efectos de fatiga (stress) significati-  
vamente aumentados de la vida terrestre (por ejemplo alte-  
raciones meteorológicas y vigorosas diurnas, peligro au-  
mentado de lesión) los compuestos tienden a estabilizar -  
el síndrome de adaptación, evitando simultáneamente daños  
en el tejido periférico causado por glucocorticoides (por  
15 ejemplo daños en los tejidos conjuntivos, en la matriz -  
óssea, etc).

El desarrollo de la inmunohomeostasis (el reconoci-  
miento aumentado de las células por si mismas o no).

20 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 produc-  
ción de más metabolitos polares de la vitamina A. Esta ac-  
tividad es semejante a la ejercida por la paratormona so-  
bre la enzima 25-hidroxi-colecalciferol-1-~~X~~-hidroxilasa  
25 de los túbulos renales. Los hechos anteriores explican las  
diversas actividades bioquímicas, farmacológicas y terapéu-  
ticas amplias y de los compuestos de acuerdo con el invento.

A) Efectos del carácter de la vitamina A:

a) Efectos farmacológicos y bioquímicos:

30 Efecto promotor de la incorporación de sulfato marca-

1 do radiactivamente en el cartílago de ratas, y en el cris-  
talino 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 ra-  
5 tas; efecto promotor de la síntesis de condroitidin-sulfa-  
to; efecto que influye favorablemente en la curación de -  
heridas, incluso la curación de heridas retardada causada  
por la administración de cortisona en ratas y perros; efec-  
to que aumenta la desgranulación de los mastocitos; el --  
10 efecto potenciador de la vitamina A en el caso de la hipovitaminosis o hipervitaminosis experimental en ratas y po-  
llos; efecto de moderación sobre la úlcera de tensión en  
ratas; efecto que aumenta la producción de lisozima; efec-  
to que influye sobre la renovación de los elementos traza  
15 (sílice, cobre, zinc, manganeso, flúor); efecto que esti-  
mula la formación del epitelio; efecto que aumenta la ac-  
tividad 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-res-  
20 puesta y un cambio en el signo de control previo para do-  
sis elevadas; efecto activador del aparato de GOLGI; efec-  
to promotor de la formación de células .....; efecto que  
aumenta la concentración de vitamina A en suero.

b) Empleo en la terapia química:

25 Queratoconjuntivitis seca; síndrome de Sjörger; rino-  
laringo-faringitis seca; ozaena; bronquitis crónica; sing  
bronquitis; mucoviscidosis; inclinación de neumopatías de  
la infancia; paradontosis; disposición aumentada de la --  
piel y la membrana de la mucosa a las infecciones produci-  
30 das por virus y hongos; antagonismo a la cortisona; heridas

1 y lesiones de operación de la membrana mucosa; erosio co  
li; grupo pruritis; perturbaciones de los sentidos del sa  
bor y el gusto.

B) Efectos del carácter de carencia de vitamina A:

5 a) Efectos farmacológicos y bioquímicos:

Efecto de disminución transitoria del azúcar en san  
gre; efecto que aumenta la fosfaturia y disminuye el ni-  
vel de fosfato en suero; efecto radioprotector; en ensa-  
yos en el laberinto en animales inactivos un efecto promo  
10 tor al alcanzar la tarja; efecto moderador de la fluoro--  
sis experimental y la intoxicación con cadmio; efecto que  
disminuye los síntomas del latirismo experimental; efecto  
que aumenta la secreción de adenosin-monofosfato cíclico  
del riñón; efecto que aumenta la actividad enzimática de  
15 la tirosin-aminotrasferasa del hígado;.

b) Empleo en terapia clínica:

Menos lesiones graves por irradiación; vitiligo; hí  
potonía muscular; efecto sicoenergizante; efectos que in-  
fluencian favorablemente los estados gerontológicos invo-  
lucionales y las funciones mnésticas; disposición queloi-  
20 dal; espondilosis anquilopoética; trastornos de los órga-  
nos locomotores de origen detritionales; fundus escleróti  
ca; amiloidosis; morfea; mastopatía fibrocística.

Las duraciones del tratamiento con los compuestos de  
25 acuerdo con el invento son muy diferentes. En una dosis -  
oral de 5 µg de la sustancia activa químicamente pura ad-  
ministrada tres veces al día algunos de los pacientes lle  
gan a verse libres del síntoma después de dos semanas --  
(por ejemplo, en el caso de la rino-larigo-faringitis -  
30 sicca), para el tratamiento de ciertas enfermedades se ne

1 cesitan uno o dos meses (por ejemplo, parodontosis, sín--  
drome de Sjögren), mientras que en el caso de otras enfer-  
medades se requieren períodos de tratamiento de tres a --  
seis meses (por ejemplo, la espondilosis anquilopoética).

5 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden con-  
vertirse en composiciones cosméticas o farmacéuticas para  
empleo en la terapia humana o veterinaria. Estas composi-  
ciones pueden contener los compuestos de acuerdo con el -  
invento como único ingrediente activo o en combinación con  
10 otras sustancias biológicamente activas. Los agentes acti-  
vos de acuerdo con el invento se administran preferible--  
mente tres veces al día en dosificaciones de 50 a 500 na-  
nogramos/kg de peso corporal.

15 Una tableta contiene de 2 a 20 microgramos, preferi-  
blemente aproximadamente 10 microgramos del ingrediente -  
activo mezclados con excipientes biológicamente inertes -  
(por ejemplo, lactosa, almidón) y sustancias auxiliares -  
usuales (por ejemplo agentes de granulación y lubricantes,  
tales como polivinil-pirrolidona, gelatina, talco, estear-  
20 rato de magnesio, sílice ultrafina, etc). Teniendo en con-  
sideración la dosis muy baja para obtener una dispersión  
uniforme de la sustancia activa en la tableta es preferi-  
ble mezclar el principio activo en la forma de solución -  
con la masa de la tableta antes de la granulación y prepa-  
25 rar 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 producción de varios millones de tabletas, a un -  
precio aceptable. El principio activo es estable y por --  
30 consiguiente las tabletas pueden almacenarse durante largo

1 tiempo. El contenido de principio activo de las tabletas en depósito o de las cápsulas encapsuladas puede ser entre 10 a 30  $\mu\text{g}$ .

5 Los preparados inyectables que contienen el principio activo en ampollas en polvo mezclado opcionalmente con un diluyente soluble en agua biológicamente indiferente contienen preferiblemente de 5 a 10  $\mu\text{g}$  del principio activo por ampolla. La aplicación parenteral puede ser intramuscular, subcutánea o intravenosa. El principio activo en las concentraciones dadas no irrita los tejidos o las paredes de los vasos y puede aplicarse también en forma de infusión.

10 Los supositorios pueden prepararse con un contenido de principio activo de 2 a 20  $\mu\text{g}$ , preferiblemente 10  $\mu\text{g}$ , empleando manteca de cacao o cualquier cera o grasa sintética (por ejemplo, masa de Imhausen, GFR) aplicable para este fin.

15 Los ungüentos para fines dermatológicos o cosméticos preparados con las bases de ungüento hidrófilas o hidrófobas usuales (por ejemplo colesterol, parafina, glicerina, lanolina, aceite de linaza, etc) pueden tener un contenido de principio activo de 0,1 a 1,0  $\mu\text{g/g}$ .

20 Los preparados en aerosol pueden contener el principio activo en una concentración de 0,1 a 1,0  $\mu\text{g/g}$ . Las tabletas perlinguales pueden tener un contenido de principio activo de aproximadamente 10  $\mu\text{g}$  por tableta y un tiempo de degradación de 0,5 a 1 hora.

25 Los polímeros con elevados pesos moleculares que tienen un efecto retardado también pueden prepararse, por ejemplo en forma de suspensiones con un contenido de prin  
30

1      cipio activo de 1 a 5  $\mu\text{g/g}$ . Similarmente, los preparados  
inyectables con efecto retardado pueden prepararse a par-  
tir de los polímeros o de las sales de los compuestos de  
5      acuerdo con el invento con bases orgánicas de elevados pe-  
sos moleculares (por ejemplo protamina, histona). Estas -  
composiciones pueden contener el principio activo en una  
cantidad de 10 a 20  $\mu\text{g}$  por ampolla.

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

Las gotas para los ojos aplicadas con fines oftalmoló-  
gicos y los ungüentos miscibles o inmiscibles con las lágr<sup>im</sup>  
mas tienen un contenido de principio activo de 0,1 a 1,0  
15       $\mu\text{g/g}$ .

Con fines pediátricos la dosificación más preferida  
es 0,3  $\mu\text{g}$  de principio activo por kg de peso corporal.

Todas las composiciones estériles se preparan prefe-  
riblemente por filtración estéril.

20      Diversas combinaciones de los preparados anteriores  
que contienen los compuestos de acuerdo con el invento au-  
mentan, complementan o modifican el efecto preventivo, te-  
rapéutico o cosmético deseado. Principalmente, se menciona  
rán los componentes suplementarios para combinación siguien-  
tes:

25      Vitamina A, vitamina C, vitamina E, vitamina K, ele-  
mentos traza, cortisona y sus derivados, progesterona, -  
hormonas de la glándula tiroides, productos de efecto ra-  
diomiméticos y munosupresivos, sicofármacos (especialmen-  
te tranquilizantes o timolépticos), compuestos de órgano-  
30      silicio, preparados gerontológicos, antidiabéticos orales,

1 antiflogísticos, antihistamínicos, etc. La dosificación -  
de los componentes en la combinación es generalmente idéntica cuando se emplean independientemente dosificaciones terapéuticas usuales.

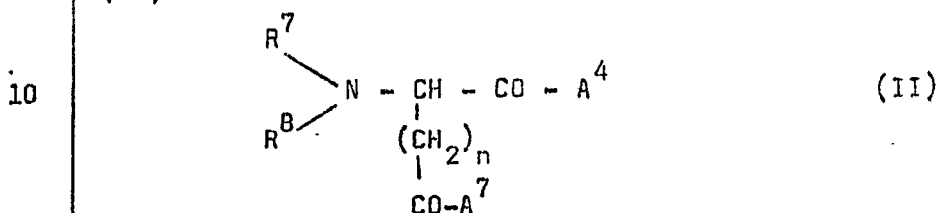
5 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden aplicarse además como aditivos en premezclas terapéuticas y -  
nutritivas. Empleados en tales composiciones los compuestos aumentan la ganancia de peso y disminuyen la demanda de vitamina A y/o aumentan la absorción y metabolismo de  
10 la vitamina A. Los compuestos mejoran la absorción y aumentan 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, preferiblemente aproximadamente 200 nanogramos/kg de peso corporal. Esto corresponde generalmente a una concentración de 1 a 2  $\mu\text{g}$  por kg de alimento (es decir 1 a 2 mg/tonelada o 0,001 a 0,002 ppm) cuando se mezclan con el alimento del animal. Considerando la muy baja concentración  
15 requerida, los compuestos de acuerdo con el invento pueden mezclarse con las premezclas de vitamina o microcápsulas que contienen otros valiosos aditivos para alimentos o -  
pueden administrarse como un aditivo del agua de beber o de la sal que lamen. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden emplearse también con fines veterinarios en  
20 forma similar a los aplicados en la terapia humana (epitelización curación de heridas, fracturas de huesos, etc).

25 Es una característica estructural común de los compuestos que tienen la fórmula general (I) que contienen un resto del ácido dicarboxílico sustituido en la posición  $\alpha$  cuyo grupo  $\omega$  -carboxi está unido por un enlace amido a un -  
30

1 grupo amino primario o secundario que contiene en dicha  
cadena de alcohol, además de otros sustituyentes, un gru  
2 po fuertemente ácido en la posición W.

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

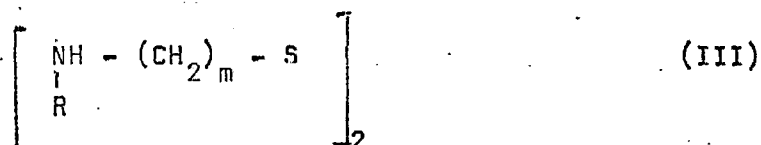
Se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general  
(II)



15 en donde  $R^7$  significa un grupo aralcoholo, formilo, tri--  
fluoroacetilo o p-toluensulfonilo, un grupo benciloxicar-  
bonilo, un grupo -CO- o un grupo de la fórmula  $R^{15}-O-\overset{\overset{O}{||}}{C}$

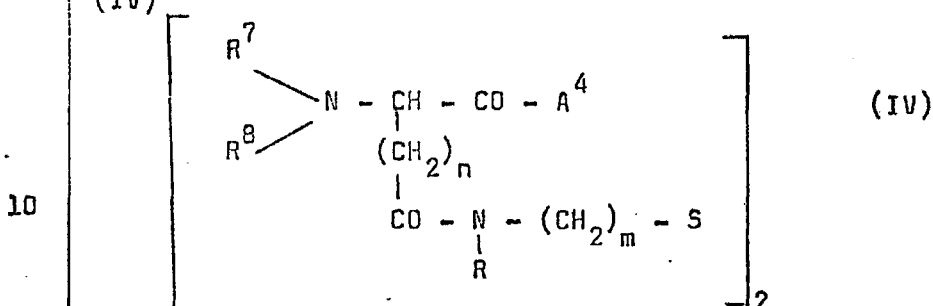
(en la que  $R^{15}$  significa un grupo alcoholo con 1 a 4 áto-  
mos de carbono, un grupo cicloalcoholo, un grupo aralcoholo  
20 eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmen-  
te sustituido),  $R^8$  significa un átomo de hidrógeno o un -  
grupo -CO-, con la condición de que en caso de que  $R^7 =$   
 $R^8 =$  grupo -CO-,  $R^7$  y  $R^8$  estén cerrados sobre un grupo or  
tofenileno para formar el anillo,  $A^4$  significa un grupo -  
25 aralcoxi, preferiblemente un grupo benciloxi, un grupo -  
aralcoxi sustituido, preferiblemente un grupo p-metoxiben-  
ciloxi, o un grupo p-nitrobenciloxi, y  $A^7$  significa un gru-  
po hidroxilo, azida, succinimidoxi, p-nitrofeniloxi o pen-  
30 taclorofeniloxi o un grupo alcoxicarboniloxi con 2 a 4 -  
átomos de carbono, con compuestos de la fórmula general

1 (III)



5 se oxidan los compuestos obtenidos de la fórmula general

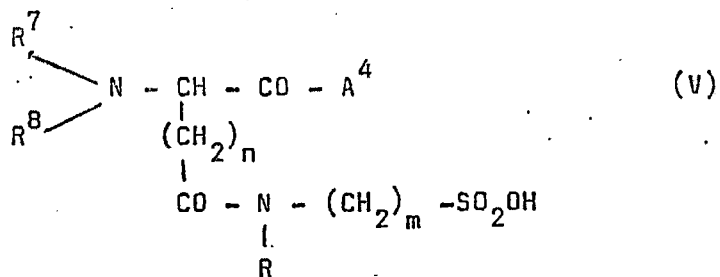
(IV)



10

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

15



20

los grupos protectores del grupo  $\alpha$ -amino y del grupo  $\alpha$ -carboxilo por acidólisis, hidrólisis alcalina, hidrogenólisis o con sodio o amida de sodio o por medio de hidrólisis enzimática, y, en caso de que se desea, 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 en una etapa cualquiera reactivos ópticamente activos o sometiendo los compuestos a una separación de racematos.

30

El procedimiento del invento puede realizarse, por --

1 ejemplo, acilando el grupo amino de la cisteamina o un de  
derivado de cisteamina sustituido con un derivado del ácido  
 $\alpha$ -amino-dicarboxílico. Para realizar la acilación pueden  
5 emplearse diversos métodos de unión, tal como los métodos  
de "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.

10 Los derivados sustituidos de los compuestos que tie-  
nen la fórmula general (I) pueden prepararse por diversos  
métodos. Uno de estos métodos es separar uno de los gru-  
pos protectores de un compuesto intermedio que contiene -  
grupos protectores tanto en los grupos  $\alpha$ -amino como en  
15 los grupos  $\alpha$ -carboxi.

El invento se aclara con detalle por medio de los si-  
guiente ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

20 40,85 g (0,11 moles) del éster  $\alpha$ -bencílico del áci-  
do carbobenciloxi-L-glutamínico (Liebig's Ann. 655, 200/  
1962/) se disuelven en 500 ml de acetonitrilo. La solución  
se enfría a  $-15^{\circ}\text{C}$  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  
25 de isobutilo. La mezcla se agita a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 40 minu-  
tos, después de lo cual se añaden 28 ml (0,2 moles) de -  
trietilamina, 11,26 g (0,05 moles) de diclorhidrato de cis-  
teamina y finalmente 250 ml de acetonitrilo. La mezcla se  
30 agita vigorosamente a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas y luego a tem-  
peratura ambiente durante 4 horas.

1 La mezcla de reacción se evapora a vacío a 30°C. El  
residuo se mezcla con 200 ml de agua fría y hielo con en-  
friamiento y agitación y la mezcla obtenida se evapora a  
vacío a 35°C. Se añaden al residuo 250 ml de agua y 500  
5 ml de acetato de etilo y la mezcla se vierte en un embudo  
de separación. La fase de acetato de etilo se lava sucesi-  
vamente con 250 ml de agua, 2 x 250 ml de solución acuosa  
al 5% de carbonato de sodio, 2 x 250 ml de ácido clorhídri-  
co 1 N y 250 ml de agua. (Las aguas de lavado acuoso-alca-  
10 lina pueden acidificarse con ácido clorhídrico y extraer  
se con éter para obtener aproximadamente 5 g del éster -  
α-bencílico del ácido carbobenciloxi-L-glutámico que  
no ha reaccionado). La solución de acetato de etilo se se-  
ca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta se-  
15 quedad a vacío a 30°C. Se obtiene un residuo espeso y acei-  
toso que cristaliza al reposar. El residuo se tritura con  
250 ml de éter absoluto, se separa por filtración la sus-  
tancia cristalina y el producto crudo así obtenido, que  
pesa aproximadamente 40 a 42 g, se recrystaliza en 100 ml  
20 de acétato de etilo y 170 ml de éter. Se obtienen 29,3 g  
de N,N'-bis-(N-carbobenciloxi-gamma-α-bencil/-L-gluta-  
mil)-cisteamina; p. de f. 91-92°C.

Análisis:

Calculado para  $C_{44}H_{50}N_4O_5S_2$  (M = 859,05):

25 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 %

Ejemplo 2

30 Se disolvieron 25,77 g (0,03 moles) de N,N'-bis-(N-  
-carbobenciloxi-gamma-α-bencil/-L-glutamil)-cisteamina  
(preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1) en 75 ml

1 de ácido acético glacial. La solución se enfría en un ba-  
ño de hielo y se añade gota a gota una mezcla recientemen-  
te preparada de 75 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y  
225 ml de ácido acético glacial en 15 minutos. Después que  
5 se separa el baño de hielo, la mezcla se agita a tempera-  
tura ambiente durante 4 horas y se evapora a vacío a 30°C.  
El producto aceitoso se seca primero en un desecador so-  
bre pentóxido de fósforo y luego sobre hidróxido de pota-  
sio sólido. Se obtienen 28,5 g de carbobenciloxi-gamma-  
10 -( $\alpha$ -bencil)-L-glutamyl-aurina. Este producto bruto pue-  
de emplearse sin purificación en la preparación de gamma-  
-L-glutamyl-aurina.

### Ejemplo 3

15 Se disolvieron 5,79 g (12,1 milimoles) de carbobenci-  
loxi-gamma-( $\alpha$ -bencil)-L-glutamyl-aurina (preparada como  
se describe en el Ejemplo 2) en una mezcla de 100 ml de -  
etanol y 25 ml de agua. Se añaden 0,5 g de catalizador de  
carbono sobre paladio al 10% y la mezcla se hidrogena ba-  
jo agitación. Es ventajoso añadir dos porciones más del -  
20 catalizador (0,25 g de cada una) a la mezcla durante la -  
reacción. Cuando cesa la absorción de hidrógeno el catali-  
zador se separa por filtración, se evapora el filtrado a  
vacío a 30°C y el residuo aceitoso se seca en un deseca-  
dor sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen 3,1 g de gamma-  
25 -L-glutamyl-aurina. El producto es altamente soluble en  
agua pero es insoluble en alcohol. Puede cristalizarse di-  
solviéndolo en una cantidad mínima de agua y añadiendo al-  
cohol a la solución en pequeñas porciones. La sustancia -  
cristalina bruta funde a 202-204°C.

30 El producto se recristaliza varias veces en etanol al

1 80%. Se obtienen 2,02 g (66%, calculado para la N,N'-bis-  
- [N-carbobenciloxi-gamma-( $\alpha$ -bencil)-L-glutamil]-cisteamina de partida) del producto purificado; p. de f.: 219-  
220°C; ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = +14° (agua, c = 1,02)°.

5 Los valores de la movilidad relativa en electroforesis de papel (referidos al ácido cisteínico): 0,73 a pH 6,5 y 0,53 a pH 1,8. R<sub>f</sub> = 0,19 (en una mezcla de n-butanol, piridina, ácido acético glacial y agua 15:10:3:12).

Análisis:

10 Calculado para: C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (M = 254,27):

C: 33,07% H: 5,55% N: 11,02% O: 37,75%

S: 12,61%

Encontrado: C: 33,15% H: 5,76% N: 10,94% O: 37,53%

S: 12,17%

15

20

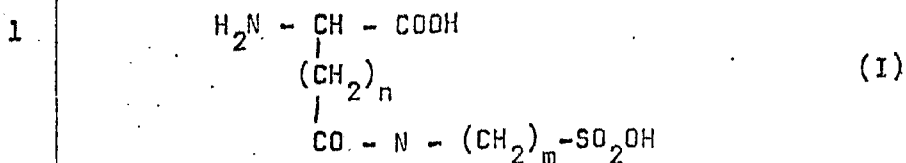
### REIVINDICACIONES

25

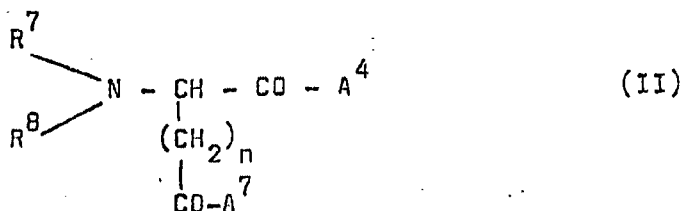
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se reconocen en las reivindicaciones siguientes:

30

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

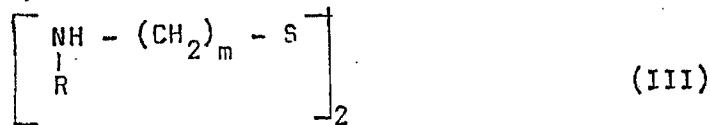


5 en donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, n significa un número entero comprendido entre 1 y 3, y m significa 2 ó 3, así como de las sales e isómeros ópticamente activos de estos compuestos, caracterizado porque se hacen reaccionar com-  
10 puestos de la fórmula general (II)



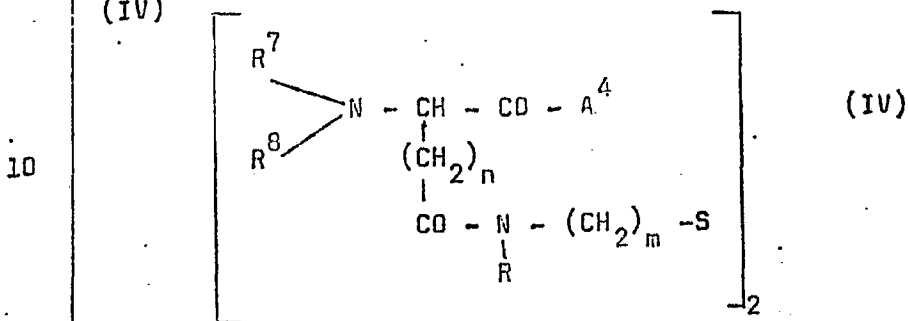
15 en donde R<sup>7</sup> significa un grupo aralcohilo, formilo, tri--fluoroacetilo o p-toluensulfonilo, un grupo benciloxicarbonylo, un grupo -CO- o un grupo de la fórmula  $\text{R}^{15}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$   
20 (en la que R<sup>15</sup> significa un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcohilo, un grupo aralcohilo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmente sustituido), R<sup>8</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo -CO-, con la condición de que en caso de que R<sup>7</sup> = R<sup>8</sup> = grupo -CO-, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> estén cerrados sobre un grupo ortofenileno para formar el anillo, A<sup>4</sup> significa un grupo aralcoxi, preferiblemente un grupo benciloxi, un grupo aralcoxi sustituido, preferiblemente un grupo p-metoxibenciloxi, o un grupo p-nitrobenciloxi, y A<sup>7</sup> significa un grupo hidro-  
25 xilo, azida, succinimidoxi, p-nitrofeniloxi o pentacloro-  
30

1 feniloxi o un grupo alcoxicarboniloxi con 2 a 4 átomos de  
 carbono, con compuestos de la fórmula general (III)



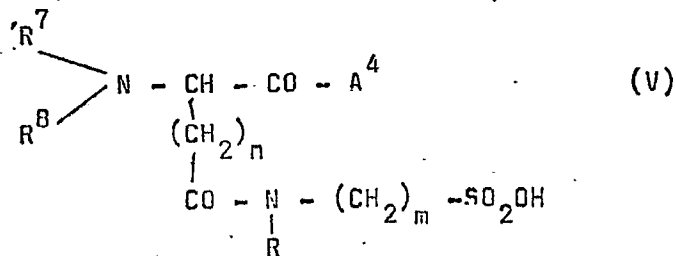
5

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



10

15 y se separan simultáneamente de los compuestos obtenidos  
 de la fórmula general (V)



20

los grupos protectores del grupo  $\alpha$ -amino y del grupo  
 $\alpha$ -carboxilo por acidólisis, hidrólisis alcalina, hidro-  
 25 genólisis o con sodio o amida de sodio o por medio de hi-  
 drólisis enzimática, y, en caso de que se desee, se con-  
 vierten los compuestos obtenidos en sus sales o se libe-  
 ran de sus sales y/o se preparan los compuestos en forma  
 de sus isómeros ópticamente activos utilizando para ello  
 en una etapa cualquiera reactivos ópticamente activos o  
 30 sometiendo los compuestos a una separación de racematos.

1            2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque se hacen reaccionar con cisteamina com-  
puestos de la fórmula general (II) preferiblemente un és-  
ter  $\alpha$ -bencil- $\omega$ -p-nitrofenílico de ácido N-carbobencilo  
5 xiamidodicarboxílico en una mezcla de piridina y agua o  
un éster  $\alpha$ -bencílico de ácido N-carbobenciloxiaminodicar-  
boxílico en forma de su anhídrido mixto.

10           3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, ca-  
racterizado porque se hacen reaccionar los compuestos de  
la fórmula general (IV) con una mezcla de ácido acético -  
glacial y peróxido de hidrógeno al 30%.

15           4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque se separan de los compuestos de la fór-  
mula general (V) los grupos protectores con bromuro de hi-  
drógeno en ácido acético glacial, con ácido clorhídrico ca-  
seoso seco disuelto en alcohol o con ácido trifluoroacéti-  
co o por hidrogenación catalítica o por medio de leucinami-  
nopeptidasa.

20           5ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
DERIVADOS DE AMINOACIDOS.

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

25

30

1

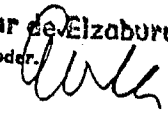
Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

5

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.



10

15

20

25

30

ARS.