



ES

11

NUMERO

453.306

A 1

22

FECHA DE PRESENTACION

13-11-1976

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.280
Div. III-D

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

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

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINOACIDOS"

71 SOLICITANTE (S)

CHINJON GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK 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)

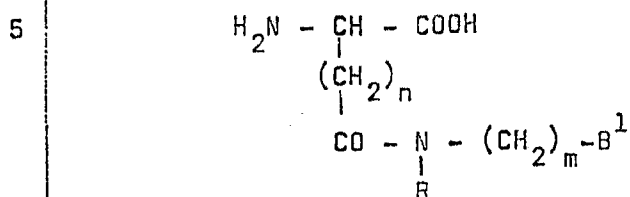
74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

P.-62.280

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)



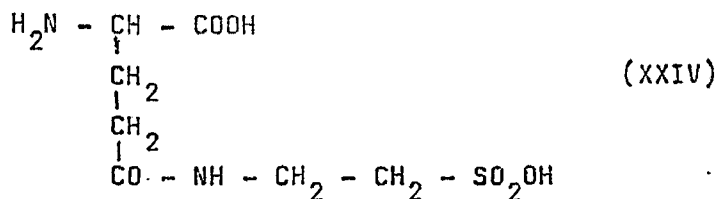
10 en donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
cohilo con 1 a 4 átomos de carbono, B¹ significa -SO₂OH,
-OSO₂OH ó -OP(O)(OH)₂, n significa un número entero compren-
dido entre 1 y 3, y m significa 2 ó 3.

15 Las sales y los isómeros ópticamente activos de los
compuestos anteriores están incluidos también en el alcan-
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 produc-
20 ción de compuestos con valiosas propiedades fisiológicas o
farmacéuticas.

Respecto a sus actividades biológicas, un tipo nota-
blemente ventajoso representativo de los nuevos compues-
tos de acuerdo con el invento es la gamma-L-glutamyl-tau-
rina de la fórmula

25



30 Este compuesto posee amplios efectos terapéuticos y

1 preventivos en alteraciones patológicas vinculadas directa o indirectamente a las lesiones del "AGAS" (Aerobiospherical-Genetical-Adaptational-System) (Sistema de adaptación genético-aerobiosférico).

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

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

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

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

20 d) los dientes requeridos para la desintegración 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 como 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 curación
de heridas, efecto de activación general del mesenquima,
protección frente al peligro aumentado de las infecciones
y contaminaciones de la membrana mucosa y la piel (la pro-
5 ducción por el lisozima de la membrana mucosa húmeda, el
desarrollo de epitelio ciliado en el tracto respiratorio,
etc), protección aumentada frente a las infecciones de la
piel por virus y por hongos.

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

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

Los compuestos de acuerdo con el invento ejercen sus
20 actividades en parte directamente y en parte a través del
control del metabolismo de la vitamina A, por la producción
de más metabolitos polares de la vitamina A. Esta activi-
dad es semejante a la ejercida por la paratormona sobre la
enzima 25-hidroxi-colecalciferol-1- α -hidroxilasa de los
25 túbulos renales. Los hechos anteriores explican las diver-
sas actividades bioquímicas, farmacológicas y terapéuticas
amplias y de los compuestos de acuerdo con el invento.

A) Efectos del carácter de la vitamina A:

a) Efectos farmacológicos y bioquímicos:

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
5 de fósforo marcado radiactivamente en el cartílago de ra-
tas; efecto promotor de la síntesis de condroitidin-sulfa-
to; efecto que influye favorablemente en la curación de he-
ridas, incluso la curación de heridas retardada causada por
la administración de cortisona en ratas y perros; efecto
que aumenta la desgranulación de los mastocitos; el efecto
10 potenciador de la vitamina A en el caso de la hipovitaminosis
o hipervitaminosis experimental en ratas y pollos; --
efecto de moderación sobre la úlcera de tensión en ratas;
efecto que aumenta la producción de lisozima; efecto que
influye sobre la renovación de los elementos traza (síli-
15 ce, cobre, zinc, manganeso, flúor); efecto que estimula -
la formación del epitelio; efecto que aumenta la actividad
de fosfatasa alcalina; efecto ejercido sobre la formación
de bolsas inducidas por el efecto local de la vitamina A;
una parte muy plana de la curva de dosis-respuesta y un -
20 cambio en el signo de control previo para dosis elevadas;
efecto activador del aparato de GOLGI; efecto 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 Sjörgen; ri-
no-laríngeo-faringitis seca; ozaena; bronquitis crónica;
sinobronquitis; mucoviscidosis; inclinación de neumopatías
de la infancia; paradontosis; disposición aumentada de la
piel y la membrana de la mucosa a las infecciones produ-
30 cidas por virus y hongos; antagonismo a la cortisona; he-

1 ridas y lesiones de operación de la membrana mucosa; ero-
sio coli; grupo pruritis; perturbaciones de los sentidos
del sabor 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 promg
10 tor al alcanzar la tarja; efecto moderador de la fluorosis
experimental y la intoxicación con cadmio; efecto que dis-
minuye los síntomas del latirismo experimental; efecto que
aumenta la secreción de adenosin-monofosfato cíclico del
riñón; efecto que aumenta la actividad enzimática de la -
15 tirosin-aminotrasferasa del hígado;.

b) Empleo en terapia clínica:

Menos lesiones graves por irradiación; vitiligo; hi-
potonía muscular; efecto sicoenergizante; efectos que in-
fluencian favorablemente los estados gerontológicos involu-
20 cionales y las funciones mnésticas; disposición queloidal;
espondilosis anquilopoética; trastornos de los órganos lo-
comotores de origen detritionales; fundus esclerótica; a-
miloidosis; 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-laringo-faringitis sic-
30 ca), para el tratamiento de ciertas enfermedades se nece-

1 sitan uno o dos meses (por ejemplo, parodontosis, síndrome de Sjögren), mientras que en el caso de otras enfermedades se requieren períodos de tratamiento de tres a seis meses (por ejemplo, la espondilosis anquilopóética).

5 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden convertirse en composiciones cosméticas o farmacéuticas para empleo en la terapia humana o veterinaria. Estas composiciones pueden contener los compuestos de acuerdo con el invento como único ingrediente activo o en combinación con
10 otras sustancias biológicamente activas. Los agentes activos de acuerdo con el invento se administran preferiblemente tres veces al día en dosificaciones de 50 a 500 nanogramos/kg de peso corporal.

15 Una tableta contiene de 2 a 20 microgramos, preferiblemente 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, estearato de magnesio, sílice ultrafina, etc). Teniendo en
20 consideración la dosis muy baja para obtener una dispersión uniforme de la sustancia activa en la tableta es preferible mezclar el principio activo en la forma de solución con la masa de la tableta antes de la granulación y preparar una mezcla homogénea empleando una amasadora mecánica.
25 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 μg .

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 μg del principio activo por ampolla. La aplicación parenteral puede ser intramuscular, subcutánea o intravenosa. El principio activo en -
10 las concentraciones dadas no irrita los tejidos o las paredes de los vasos y puede aplicarse también en forma de infusión.

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

20 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 $\mu\text{g/g}$.

25 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 μg por tableta y un tiempo de degradación de 0,5 a 1 hora.

30 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

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
acuerdo con el invento con bases orgánicas de elevados pe-
5 sos moleculares (por ejemplo protamina, histona). Estas -
composiciones pueden contener el principio activo en una
cantidad de 10 a 20 μg por ampolla.

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

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

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

Todas las composiciones estériles se preparan preferi-
blemente por filtración estéril.

Diversas combinaciones de los preparados anteriores -
20 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, hor-
monas de la glándula tiroides, productos de efecto radiomi-
méticos y munosupresivos, sicofármacos (especialmente tran-
quilizantes o timolépticos), compuestos de órgano-silicio,
30 preparados gerontológicos, antidiabéticos orales, antiflo-

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

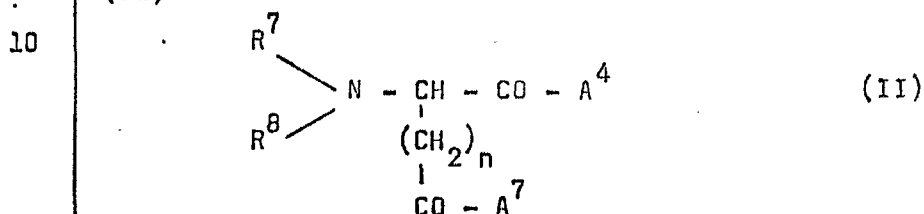
5 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden apli-
carse además como aditivos en premezclas terapéuticas y
nutritivas. Empleados en tales composiciones los compues-
tos aumentan la ganancia de peso y disminuyen la demanda
10 de vitamina A y/o aumentan la absorción y metabolismo de
la vitamina A. Los compuestos mejoran la absorción y aumen-
ta el nivel de los elementos traza en la sangre. Cuando se
emplean como aditivos de alimentos, pueden administrarse a
los animales en una dosificación oral diaria de 100 a 300,
15. preferiblemente aproximadamente 200 nanogramos/kg de peso
corporal. Esto corresponde generalmente a una concentra--
ción de 1 a 2 μ g por kg de alimento (es decir 1 a 2 mg/to-
nelada o 0,001 a 0,002 ppm) cuando se mezclan con el ali-
mento del animal. Considerando la muy baja concentración
20 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 pue-
den administrarse como un aditivo del agua de beber o de
la sal que lamen. Los compuestos de acuerdo con el invento
25 pueden emplearse también con fines veterinarios en forma
similar a los aplicados en la terapia humana (epiteliza--
ción curación de heridas, fracturas de huesos, etc).

Es una característica estructural común de los compues-
tos que tienen la fórmula general (I) que contienen un res-
30 to del ácido dicarboxílico sustituido en la posición α cu

1 yo grupo W-carboxi está unido por un enlace amido a un
 grupo amino primario o secundario que contiene en dicha
 cadena de alcohol, además de otros sustituyentes, un gru
 5 po fuertemente ácido en la posición W.

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 $R^{15}-O-C-$
 $\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$

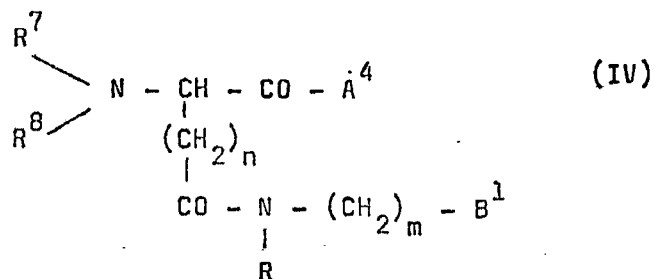
(en la que R^{15} significa un grupo alcoholo con 1 a 4 áto-
 20 mos de carbono, un grupo cicloalcoholo, un grupo aralcoholo
 lo eventualmente sustituido o un grupo arilo eventualmen-
 te sustituido), R^8 significa un átomo de hidrógeno o un
 grupo -CO-, con la condición de que en caso de que $R^7 =$
 $R^8 =$ grupo -CO-, R^7 y R^8 estén cerrados sobre un grupo or
 25 tofenileno para formar el anillo, A^4 significa un grupo -
 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 --
 grupo hidroxilo, azida, succinimidoxi, p-nitrofeniloxi o
 30 pentaclorofeniloxi o un grupo alcóxicarboniloxi con 2 a 4

1 átomos de carbono, con compuestos de la fórmula general -
 (III)



5

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



10

15

20

los grupos protectores del grupo alfa-amino y del grupo alfa-carbonilo por acidólisis, hidrólisis alcalina, hidrogénólisis, o con sodio o amida de sodio o por medio de hidrólisis enzimática, y, en caso de que se desee, se convierten los compuestos obtenidos en sus sales o se liberan de sus sales y/o se preparan los isómeros ópticamente activos de los compuestos utilizando para ello reactivos ópticamente activos en una etapa de reacción cualquiera o sometiendo los compuestos a una separación de racematos.

25

30

De acuerdo con el procedimiento del invento los compuestos de la fórmula general (I) se preparan formando un enlace amida de ácido. En este caso el derivado del ácido α -amino-dicarboxílico apropiado, con un grupo protector u otro sustituyente en el grupo α -amino y también opcionalmente en el grupo α -carboxi, se une por el grupo ω -carboxi con, por ejemplo, ácido 2-amino-etanosulfónico, ácido 3-amino-propanosulfónico, 2-fosfo-etanolamina, 3-fos

1 fo-propanolamina o ácido cisteínico. En esta reacción pue
de aplicarse una elección amplia de los grupos protecto--
res. El método más preferido de unión es el método del -
"éster activo". La formación y separación selectiva de los
5 grupos protectores, así como los métodos de unión están -
descritos con detalle por E. Schröder y K. Lübke ("The -
Peptides" Vol. 1. Methodes of Peptide Synthesis Academic
Press, 1965).

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 grupos
protectores de un compuesto intermedio que contiene grupos
protectores tanto en los grupos α -amino como en los gru-
pos α -carboxi.

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

Ejemplo 1

20 Se disolvieron 5,42 g (11 milimoles) del éster (α -
-bencil)-gamma-p-nitrofenílico del ácido carbobenciloxi-
-L-glutámico (Chem. Ber. 96, 204/1963/) en 50 ml de pi-
ridina. La solución se enfría a 0°C y se añade gota a gota
una solución de 1,25 g (10 milimoles) de taurina en 20 ml
de agua en 30 minutos con agitación vigorosa. Después de
esto se añaden a la mezcla gota a gota 3,08 ml (22 milimo-
25 les) de trietilamina y se interrumpen el enfriamiento y la
agitación. La mezcla se deja reposar a temperatura ambien-
te durante 72 horas y luego se evapora a vacío. El residuo
se disuelve en 50 ml de agua y se añade ácido clorhídrico
1 N a la solución hasta la desaparición del color amarillo.
30 La solución se lava con 10 x 50 ml de éter con el fin de

1 eliminar p-nitrofenol y la fase acuosa se evapora a vacío.
Se obtienen 6,9 g de la sal de trietilamonio de carboben-
ciloxi-gamma-(α -bencil)-L-glutamil-aurina.

5 Este compuesto se somete a hidrogenación catalítica
bajo agitación en presencia de un catalizador de paladio
sobre carbono al 10%, después de lo cual se evapora el di-
solvente a vacío, se disuelve el residuo en una cantidad
mínima de agua y la solución se vierte en una columna re-
10 llena de resina Dowex 50 x 2 de 2 x 40 cm. La columna de
resina se eluye con agua. Se recogen aproximadamente 120
ml de eluato y se evapora a vacío a 35°C. El residuo se -
cristaliza y el producto se purifica disolviéndolo en una
cantidad mínima de agua y añadiendo alcohol a la solución
en pequeñas porciones. Se obtienen 1,72 g (68%, calculado
15 para taurina) de gamma-L-glutamil-aurina.

Ejemplo 2

Se disuelven 1,083 g (2,2 milimoles) de éster (α -
-bencil)-gamma-p-nitrofenílico del ácido carbobenciloxi-
-L-glutámico en 6 ml de una mezcla de piridina y agua
20 2:1 y se añaden a la solución 278 mg (2 milimoles) de ho-
motaurina y 0,59 ml (4,2 milimoles) de trietilamina. La
solución amarilla se deja reposar a temperatura ambiente
durante 72 horas y luego se evapora a vacío. El residuo -
aceitoso se disuelve en agua, se neutraliza con ácido clor
25 hídrico y se extrae con éter en un extractor de operación
continua durante 8 horas con el fin de eliminar el p-hidro
fenol. La fase acuosa se evapora a vacío. Se obtiene 1,68
g de carbobenciloxi-gamma-(α -bencil)-L-glutamil-homotau-
rina.

Ejemplo 3

1 La cantidad total del producto obtenido en el Ejemplo
2 se disuelve en 10 ml de etanol acuoso al 50%, se añaden
0,3 g de catalizador de paladio sobre carbono al 10% y se
hace burbujear hidrógeno gaseoso a través de la suspensión
5 durante 4 horas. Después se separa por filtración el cata-
lizador y el filtrado se evapora a vacío. El residuo se -
disuelve en 1-2 ml de agua, se pasa a través de una colum
na rellena de resina Dowex 50 x 2 (ciclo de H^+) de 1 cm x
10 35 cm y la columna se eluye con agua. Se reconen 50 ml del
eluato y esta solución se evapora a vacío. Se obtienen co
mo residuo 440 mg (82%) de gamma-L-glutamyl-homotaurina.
Sobre la base de la electroforesis de papel realizada a pH
6,5 el producto bruto contiene una pequeña cantidad de con
taminantes neutros y ácidos (homotaurina y ácido glutámi-
15 nico. El producto bruto puede purificarse por ejemplo por
electroforesis preparativa.

En la electroforesis de papel realizada a pH 6,5 y
1,8, respectivamente, la sustancia siempre emigra hacia -
el cátodo. Los valores de la movilidad relativa (referidos
20 al ácido cisteínico): 0,68 y 0,50, respectivamente. $R_f =$
0,19 (en una mezcla de n-butanol, piridina, ácido acético
glacial y agua 15:10:3:12).

Ejemplo 4

25 Se hacen reaccionar 1,083 g (2,2 milimoles) de éster
(α -bencil)-gamma-p-nitrofenílico del ácido carbobencilo-
xi-L-glutamínico con 278 mg (2 milimoles) de N-metil-tauri
na como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se obtiene 1,59 g
de carbobenciloxi-gamma-(α -bencil)-L-glutamyl-N-metil-tau
rina.

30 Ejemplo 5

1 1,59 g del producto obtenido de acuerdo con el Ejem-
plo 4 se somete a hidrogenación catalítica como se ha des-
crito en el Ejemplo 3. Se obtienen 423 mg (79%) de gamma-
-L-glutamyl-N-metil-aurina.

5 En la electroforesis de papel realizada a pH 6,5 y
1,8, respectivamente, la sustancia siempre emigra hacia -
el cátodo. Valores de la movilidad relativa (referidos á-
cido cisteínico): 0,68 y 0,49, respectivamente. $R_f = 0,16$
(en una mezcla de n-butanol, piridina, ácido acético gla-
10 cial y agua 15:10:3:12).

Ejemplo 6

Se disuelven 2,87 g (6,6 milimoles) de éster (α -ben-
cil)-gamma-p-nitrofenílico del ácido carbobenciloxi-L-glu-
tamínico en 20 ml de piridina y se añade una solución de
15 1,25 g (6 milimoles) del monohidrato del ácido L-cisteíni-
co en una mezcla de 17 ml de agua y 17 ml de piridina. Se
añaden a la mezcla 2,6 ml (18,6 milimoles) de trietilami-
na y la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura
ambiente durante 72 horas. La solución se evapora a vacío
20 a 30°C. El residuo se disuelve en 20 ml de agua, la solu-
ción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se
lava con 15 x 10 ml de éter. La fase acuosa se evapora a
vacío a 35°C. Se obtiene el ácido carbobenciloxi-gamma-
-(α -bencil)-L-glutamyl-L-cisteínico.

Ejemplo 7

25 El producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 6 se
disuelve en 20 ml de agua, se añaden 0,3 g de catalizador
de paladio sobre carbono al 10% y se burbujea hidrógeno a
través de la suspensión durante 3 horas. La mezcla de reac-
30 ción se trata como se describe en el Ejemplo 3 para obte-

1 ner el ácido gamma-L-glutamyl-L-cisteínico; p. de f. :
187°C. Valores de movilidad relativa en electroforesis de
papel (referidos al ácido cisteínico): 1,21 a pH 6,5 y 0,54
a pH 1,8.

5 Ejemplo 8

Se disuelven 1,083 g (2,2 milimoles) del éster (α -
-bencil)-gamma-p-nitrofenílico del ácido carbobenciloxi-
-L-glutamínico en 6 ml de una mezcla de piridina y agua -
2:1 y se añaden a la solución 282 mg (2 milimoles) de fos-
10 fato de colamina (patente de EE.UU. Nº 2.750.542) y 0,87
ml (6,2 milimoles) de trietilamina. La mezcla se deja re-
posar a temperatura ambiente durante 72 horas y luego se
evapora a vacío. El residuo se trata como se describe en
el Ejemplo 2. Se obtienen 1,25 g de fosfato de carbobenci-
15 loxi-gamma-(α -bencil)-L-glutamyl-colamina.

Ejemplo 9

1,25 g del producto obtenido de acuerdo con el Ejem-
plo 8 se someten a hidrogenación catalítica con el fin de
eliminar el grupo protector. La hidrogenación y el trata-
20 miento de la mezcla de reacción son idénticos a los des-
critos en el Ejemplo 3. Se obtienen 470 mg (91%) de fosfa-
to de gamma-L-glutamyl-colamina. Sobre la base de la elec-
troforesis de papel esta sustancia contiene aproximadamen-
te 15 a 20% de fosfato de colamina como impureza. El pro-
25 ducto bruto puede purificarse por ejemplo por electrofore-
sis.

En electroforesis de papel realizada a pH 6,5 y 1,8,
respectivamente, la sustancia siempre emigra hacia el cá-
todo. Los valores de la movilidad relativa (referidos al
30 ácido cisteínico): 0,75 y 0,36, respectivamente. $R_f = 0,18$

1 (en una mezcla de n-butanol, piridina, ácido acético gla-
cial y agua 15:10:3:12).

Ejemplo 10

5 Se disuelven 526 mg (1,1 milimoles) del éster (α -
-bencil)- β -p-nitrofenílico del ácido carbobenciloxi-L-as-
pártico (Chem. Ber. 97, 1789/1964/) en 5 ml de piridina.
La solución se enfría a 0°C y se añade en pequeñas porcio-
nes una solución de 125 mg (1 milimol) de taurina en 2 ml
de agua seguido de 0,28 ml (2 milimoles) de trietilamina.
10 La mezcla de reacción se deja reposar a tempera-
tura ambiente durante 48 horas y luego se evapora a vacío. El residuo
se disuelve en 5 ml de agua y se añade gota a gota a la
solución ácido clorhídrico 1 N hasta que desaparezca el
color amarillo. La solución se lava con 10 x 5 ml de éter
15 con el fin de eliminar el p-nitrofenol. La fase acuosa se
evapora a vacío. Se obtienen 478 mg de carbobenciloxi- β -
-(α -bencil)-L-aspartil-aurina.

Ejemplo 11

20 La cantidad total del producto obtenido de acuerdo -
con el Ejemplo 10 se disuelve en 6 ml de etanol acuoso al
50%, se añaden 100 mg de catalizador de paladio sobre car-
bono al 10% y se burbujea hidrógeno a través de la suspen-
sión durante 4 horas. El catalizador se separa por filtra-
ción, el filtrado se evapora a vacío y la trietilamina se
25 elimina del residuo como se ha descrito en el Ejemplo 3.
Se obtienen 172 mg (71%) de β -L-aspartil-aurina. El pro-
ducto contiene una pequeña cantidad de taurina como impu-
reza, que puede eliminarse por ejemplo por electroforesis.

30 En la electroforesis de papel realizada a pH 6,5 y
1,8, respectivamente, la sustancia siempre emigra hacia el

1 cátodo. Valores de movilidad relativos (referidos al ácido
do cisteínico): 0,77 y 0,58, respectivamente. $R_f = 0,16$
(en una mezcla de n-butanol, piridina, ácido acético gla-
cial y agua 15:10:3:12).

5 Ejemplo 12

Se hacen reaccionar 526 mg (1,1 milimoles) del éster
(α -bencil)- β -p-nitrofenílico del ácido carbobenciloxi-
L-aspartico con 139 mg (1 milimol) de homotaurina como se
ha descrito en el Ejemplo 10 para proporcionar carbobenci-
10 loxi- β -(α -bencil)-L-aspartil-homotaurina.

Ejemplo 13

El producto del Ejemplo 12 se somete a hidrogenación
catalítica como se describe en el Ejemplo 3. Se obtienen
203 mg de β -L-aspartil-homotaurina; rendimiento: 84%.

15 En electroforesis de papel realizada a pH 6,5 y 1,8,
respectivamente, la sustancia emigra siempre hacia el cá-
todo. Valores de movilidad relativa (referidos al ácido -
cisteínico): 0,72 y 0,53, respectivamente. $R_f = 0,17$ (en
una mezcla de n-butanol, piridina, ácido acético glacial
20 y agua 15:10:3:12).

Ejemplo 14

Se hace reaccionar éster (α -bencil)- β -p-nitrofení-
lico del ácido carbobenciloxi-L-aspartico con fosfato de
colamina como se ha descrito en el Ejemplo 8 para obtener
25 fosfato de carbobenciloxi- β -(α -bencil)-L-aspartil-co-
lamina.

Ejemplo 15

La sustancia obtenida en el Ejemplo 14 se somete a hi-
drogenación catalítica como se describió en el Ejemplo 3
30 para obtener fosfato de β -L-aspartil-colamina.

1 En electroforesis de papel realizada a pH 6,5 y 1,8,
 respectivamente, la sustancia siempre emigra hacia el cá-
 todo. Valores de movilidad relativa (referidos al ácido -
 cisteínico): 0,81 y 0,40, respectivamente. $R_f = 0,15$ (en
 5 una mezcla de n-butanol, piridina, ácido acético glacial
 y agua 15:10:3:12).

10

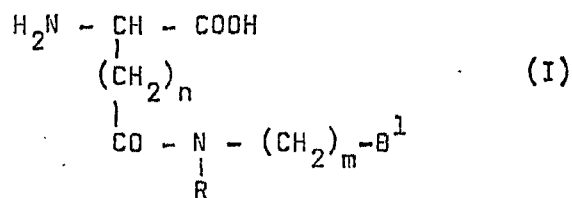
REIVINDICACIONES

15

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

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

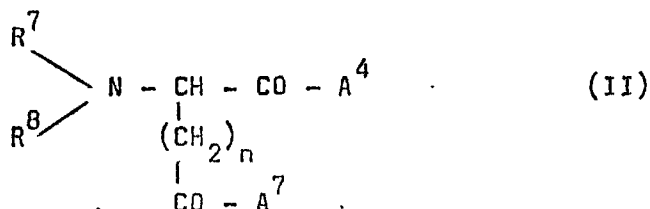
25



30

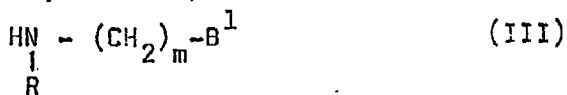
en donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alco-
 hilo con 1 a 4 átomos de carbono, B^1 significa $-\text{SO}_2\text{OH}$, -
 $-\text{OSO}_2\text{OH}$ ó $-\text{OPO}(\text{OH})_2$, n significa un número entero compreen

1 dido entre 1 y 3, y m significa 2 ó 3, así como de las sa
 les e isómeros ópticamente activos de estos compuestos, ca
 5 racterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la -
 fórmula general (II)



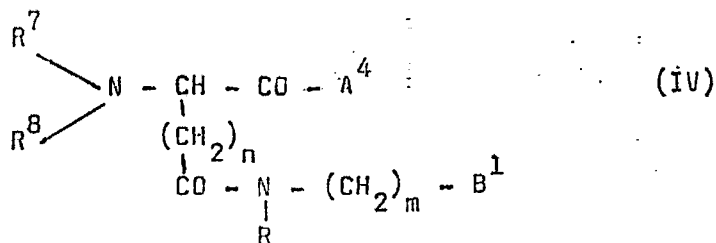
10 en donde R^7 significa un grupo aralcohilo, formilo, tri-
 fluoroacetilo o p-toluensulfonilo, un grupo benciloxicar-
 bonilo, un grupo -CO- o un grupo de la fórmula $R^{15}-O-C-$
 $\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$

15 (en la que R^{15} significa un grupo alcoholilo con 1 a 4 áto-
 mos de carbono, un grupo cicloalcoholilo, un grupo aralcoholi-
 lo 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-
 20 tofenileno para formar el anillo, A^4 significa un grupo -
 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-
 25 po hidroxilo, azida, succinimidoxi, p-nitrofeniloxi o pen-
 taclorofeniloxi o un grupo alcoxicarboniloxi con 2 a 4 áto-
 mos de carbono, con compuestos de la fórmula general (III)



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

1



5

10

los grupos protectores del grupo alfa-amino y del grupo - alfa-carbonilo por acidólisis, hidrólisis alcalina, hidrogenólisis o con sodio o amida de sodio o por medio de hidrólisis enzimática, y, en caso de que se desee, se convierten los compuestos obtenidos en sus sales o se liberan de sus sales y/o se preparan los isómeros ópticamente activos de los compuestos utilizando para ello reactivos ópticamente activos en una etapa de reacción cualquiera o sometiendo los compuestos a una separación de racematos.

15

20

2a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (II), preferiblemente un éster α' -bencil- ω -p-nitrofenílico de ácido N-carbobenciloxiaminocarboxílico en una mezcla de piridina y agua con compuestos de la fórmula general (III), preferiblemente con taurina, N-metiltaurina, homotaurina, fosfato de colamina o ácido cisteamínico.

25

3a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se separan de los compuestos de la fórmula general (IV) los grupos protectores con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, con ácido clorhídrico gaseoso seco disuelto en alcohol o con ácido trifluoroacético o por hidrogenación catalítica o por medio de leucina minopeptidasa.

30

4a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS

1 DERIVADOS DE AMINOACIDOS.


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

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

Madrid, 11.FEB.1977

P.A.

10

Oscar de Elizaburu
Por Poder 

15

20

25

30

ARS.