



~~27 MAYO 1978~~
CONCEDIDA

464463
ES 11 21 22 A1
FECHA DE PRESENTACION
25-11-77

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
747.280	3-12-76	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACILO SUSTITUIDO DE AMINOACIDOS"		
71 SOLICITANTE (S)		(CASE: M-747.280 S)
E. R. SQUIBB & SONS, INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, Nueva Jersey, 08540, Estados Unidos de América.		
72 INVENTOR (ES)		
MIGUEL A. ONDETTI y FRANK L. WEISENBORN		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 67.410)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

lfg

hilenos inferior, alcoholmercapto inferior-alcoholileno inferior, imidazolil-alcoholileno inferior, indolil-alcoholileno inferior, carbamoil-alcoholileno inferior o carboxi-alcoholileno inferior;

5 o bien A y B forman juntos un puente $(CH_2)_p$ que completa un anillo de 5 ó 6 átomos con el nitrógeno y el carbono a los que estén unidos aquéllos, llevando un átomo de carbono opcionalmente un grupo hidroxilo;

10 X es oxígeno o azufre;

n es 0 ó 1;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

p es 3 ó 4.

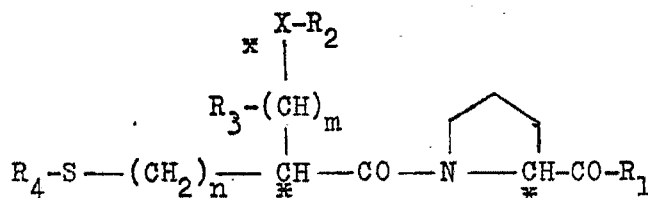
Los asteriscos denotan centros de asimetría.

15 La invención, en sus aspectos amplios, incluye derivados de acilo sustituido de aminoácidos que tienen la fórmula I anterior. Los grupos acilo sustituidos hacen referencia a las cadenas laterales sobre el carbono beta con respecto al átomo de nitrógeno. Una de las cadenas laterales tiene uno o dos grupos que contienen azufre, y la
20 segunda cadena lateral tiene un grupo que contiene oxígeno o azufre. Dentro de la clase definida por la fórmula I, debido a sus propiedades, se prefieren ciertos subgrupos.

25 Se prefieren en líneas generales los compuestos del grupo representado por la fórmula I que se derivan

de o incluyen la estructura de los aminoácidos glicocola, alanina, leucina, treonina, fenilalanina, lisina, arginina, glutamina, histidina, metionina, serina, cisteína, tirosina, valina, asparagina, ácido glutámico, prolina, hidroxiprolina, fenilglicocola, o triptófano. Las modificaciones preferidas son los compuestos de la fórmula I en los que R_1 es hidroxilo; R_2 es hidrógeno, alcohol inferior o alcanol inferior (particularmente hidrógeno, metilo o acetilo); R_3 es hidrógeno o alcohol inferior (particularmente hidrógeno o metilo); R_4 es hidrógeno, alcanol inferior o benzol (particularmente hidrógeno o acetilo); X es oxígeno o azufre; A es hidrógeno; B es alcohol inferior, guanidino-alcohol inferior (particularmente guanidinopropilo), amino-alcohol inferior (particularmente amino-alcohol inferior C_3-C_4) ó fenil-alcohol inferior (particularmente fenilmetilo); ó A y B completan un anillo de 5 ó 6 miembros; m es 0 ó 1, y n es 0 ó 1. Hay un solo sustituyente alcohol R_3 .

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I que se derivan de prolina y tienen la fórmula (II)

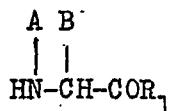


Los símbolos tienen los mismos significados preferidos que se han descrito arriba.

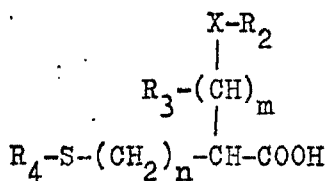
5 Los grupos alcohilo inferior representados por cualquiera de las variables incluyen radicales hidrocarburos de cadena recta y ramificada desde metilo a heptilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, isopentilo y análogos. Los grupos alcohileno inferior son de la misma clase teniendo también de 1 a 7 átomos de carbono. Análogamente
10 los grupos alcoxi inferior son de la misma clase, con un enlace que los une al átomo de oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc.butoxi, etcétera. Se prefieren los miembros C_1-C_4 , especialmente los miembros C_1 y C_2 , de todos los tipos. El fenilmetilo es el grupo fenil-alcohileno inferior preferido, y metoxi y terc.butoxi son los grupos alcoxi inferior preferidos. Los grupos alcanóilo inferior son los radicales acilo de los ácidos grasos inferiores (hasta 7 carbonos), p.ej., acetilo, propionilo, butirilo y análogos, siendo
15 20 preferido el acetilo.

Los productos de la fórmula I y los subgrupos preferidos pueden producirse por diversos métodos de síntesis. De acuerdo con un método preferido, el aminoácido de la fórmula (III)

25



5 en la que A, B y R_1 son como se ha definido arriba, se activa con un ácido de la fórmula (IV)

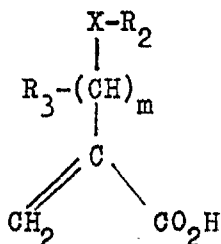


10 donde R_2 , R_3 , R_4 , X, m y n tienen los significados definidos arriba, por uno de los procedimientos conocidos en los que el ácido IV se activa, antes de la reacción con el aminoácido III, lo que implica la formación de un anhídrido mixto, anhídrido simétrico, cloruro de ácido, éster activo reactivo K de Woodward, N,N'-carbonilbisimidazol, EEDQ (N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina), etcétera. Para una revisión de estos métodos, véase Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. XV, partes 1 y 2 (1974)

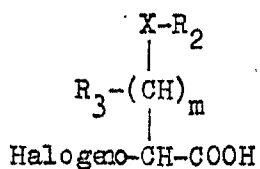
15 Cuando el producto obtenido es un éster, p.ej., R_1 es terc.butoxi, el éster se puede convertir en el grupo carboxilo libre por tratamiento con ácido trifluoroacético y anisol, y luego con una base como bicarbonato de sodio. Y al contrario, el ácido libre puede esterificarse por pro

cedimientos convencionales.

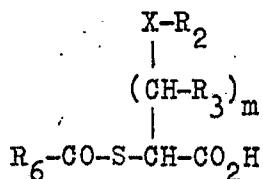
Los ácidos de la fórmula IV en la que n es 1 pueden sintetizarse por varios procedimientos. El método preferido es la adición de ácido tiolacético al ácido acrílico sustituido de la fórmula



Cuando n es 0, los ácidos de fórmula IV se sintetizan por la reacción de un derivado halogenado en α de la fórmula (VI)



con un ácido tiolacético o ácido tiobenzoico para dar el ácido de la fórmula (VII)



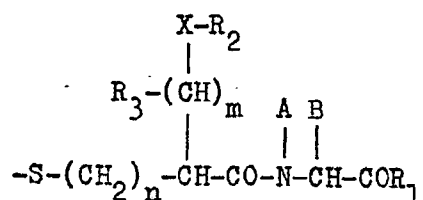
5

donde R_6 es alcoholo inferior, preferiblemente metilo o fenilo.

Un procedimiento alternativo para la síntesis de los compuestos de la fórmula I en los que n es 0, es la acilación del aminoácido III con el ácido de la fórmula VI seguida por desplazamiento con ácido tiolacético o ácido tiobenzóico.

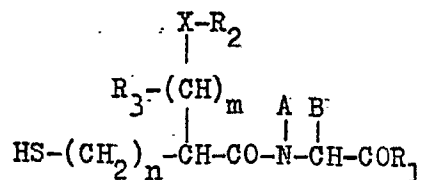
15

Los disulfuros de fórmula I, en la que R_4 es



20

se obtienen por oxidación del compuesto de la fórmula (VIII)

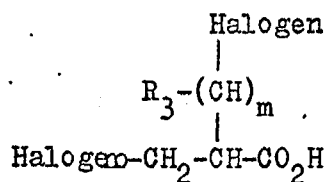


25

p.ej., con una solución alcohólica de yodo.

Otro método alternativo para la producción de ácidos de la fórmula IV es la reacción de un derivado halogenado de la fórmula (IX)

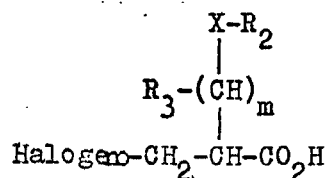
5



10

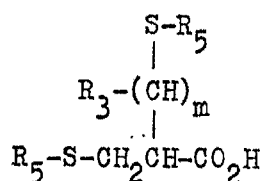
o la fórmula (X)

15



con ácido tiolacético ó p-metoxibencilmercaptano para dar un compuesto de la fórmula (XI)

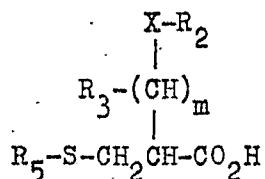
20



o la fórmula (XII)

25

16117



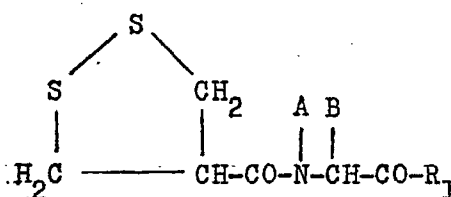
5

respectivamente, en las que R_5 es alcanoilo inferior, p.ej., acetilo, ó $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$. Después de la copulación de los ácidos XI ó XII con el aminoácido III, el grupo alcanoilo inferior se separa por amonólisis, p.ej. con amoníaco concentrado, y el grupo $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ se separa por acidólisis, p.ej., con ácido trifluorometanosulfónico.

10

Se incluyen también en la invención disulfuros intramoleculares en los que los dos átomos de azufre, cuando X es azufre, se unen formando un anillo de ditiolano. Estos tienen la fórmula (XIII)

15



20

donde R_1 , A y B tienen el mismo significado que se ha definido previamente. Tales compuestos se producen por acilación de III con ácido 1,2-ditiolano-4-carboxílico como se ha descrito arriba.

25

Los productos de la fórmula I tienen dos o tres átomos de carbono asimétricos. Estos átomos de carbono no están indicados por un asterisco en la fórmula I. De acuerdo con ello, los compuestos existen en formas diastereoisómeras o en mezclas racémicas de los mismos. Todas estas formas están comprendidas dentro del alcance de la invención. Las síntesis arriba descritas pueden utilizar el racemato o uno de los enantiómeros como material de partida. Cuando el material de partida racémico se utiliza en el procedimiento de síntesis, los estereoisómeros obtenidos en el producto pueden separarse por métodos convencionales cromatográficos o de cristalización fraccionada. En general, el isómero I con respecto al carbono del aminoácido constituye la forma isómera preferida.

Los compuestos de esta invención forman sales básicas con diversas inorgánicas y orgánicas que están comprendidas también dentro del alcance de la invención. Tales sales incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino como las sales de sodio y de potasio (las cuales son las preferidas), sales de metales alcalinotérreos como las sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas, p.ej., sal de dicitclohexilamina, benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Se prefieren las sales no tóxicas y fisiológicamente aceptables, aunque son también

útiles otras sales, p.ej., en el aislamiento o purificación del producto.

5 Las sales se forman de la manera convencional haciendo reaccionar la forma de ácido libre del producto con uno o más equivalentes de la base apropiada que proporciona el catión deseado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en agua y separando el agua por liofilización. Por neutralización de la sal con un ácido insoluble como una resina cambiadora de catión en la forma hidrógeno (p.ej., resina de ácido poliestirenosulfónico - 10 Dowex 50 (Mikes, Laboratory Handbook of Chromatographic Methods (Van Nostrand, 1961) pág. 256) o con un ácido acuoso y extracción con un disolvente orgánico, p.ej., acetato de etilo, diclorometano o análogos, se puede obtener la forma 15 de ácido libre, y, si se desea, puede formarse otra sal.

Detalles experimentales adicionales se encuentran en los ejemplos, los cuales son realizaciones preferidas y sirven también como modelos para la preparación de otros miembros del grupo.

20 Los compuestos de esta invención inhiben la conversión del decapeptido angiotensina I a angiotensina II y por consiguiente son útiles para reducir o aliviar la hipertensión relacionada con la angiotensina. La acción de la enzima renina sobre el angiotensinógeno, una pseudo 25 globulina del plasma sanguíneo, produce angiotensina I.

La angiotensina I es convertida por la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) en angiotensina II. La última es una sustancia vasopresora activa que se ha considerado como el agente causante en diversas formas de hipertensión en diversas especies de mamíferos, p.ej., ratas, perros, etc. Los compuestos de esta invención intervienen en la secuencia angiotensinógeno → angiotensina I → angiotensina II al inhibir la enzima convertidora de la angiotensina y reducir o eliminar la formación de la sustancia vasopresora angiotensina II.

La inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina por los compuestos de la fórmula I puede medirse in vitro con la enzima convertidora de la angiotensina aislada de los pulmones del conejo siguiendo el método descrito por Cushman y Cheung [Biochem. Pharmacol., 20, 1637 (1971)], y con un ensayo de músculos lisos extirpados [E. O'Keefe, y otros, Federation Proc. 31, 511 (1972)] por los cuales se ha demostrado que estos compuestos son inhibidores potentes de la actividad contráctil de la angiotensina I y potenciadores de la actividad contráctil de la bradikinina.

La administración de una composición que contiene uno o una combinación de compuestos de fórmula I ó una sal fisiológicamente aceptable de los mismos a las especies de mamíferos hipertensivos alivia o reduce la hiper

5 tensión dependiente de la angiotensina. Una dosis simple, o preferiblemente de dos a cuatro dosis diarias divididas, proporcionadas sobre una base de aproximadamente 5 a 1000 mg por kilogramo y por día, preferiblemente aproximadamente 10 a 500 mg por kilogramo y por día, es apropiada para reducir la presión sanguínea. Los experimentos con modelos animales descritos por S. L. Engel, T. R. Schaeffer, M. H. Waugh y B. Rubin, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 483 (1973) sirven como guía útil.

10 La sustancia se administra preferiblemente por vía oral, pero pueden emplearse también vías parenterales tales como las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa o intraperitoneal.

15 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para conseguir la reducción de la presión sanguínea por formulación en composiciones tales como tabletas, cápsulas o elixires para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral. Aproximadamente 10 a 500 mg de un compuesto o mezcla de compuestos de fórmula I ó una sal fisiológicamente aceptable del o de los mismos se mezcla con un vehículo, soporte, excipiente, aglutinante, agente de conservación, estabilizador, aromatizante, etc., fisiológicamente aceptables, en una forma de dosificación unitaria como las que
20 se utilizan en la práctica farmacéutica aceptada. La can-
25

tividad de sustancia activa en estas composiciones o preparaciones es tal que se obtiene una dosis adecuada dentro del intervalo indicado.

5 Los ejemplos que siguen son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están en grados Celsius.

Ejemplo 1

Acido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico

10 Una solución de 3,36 g (40 milimoles) de ácido tiolacético en 40 ml de hidróxido de potasio N se añade gota a gota a una solución de ácido 2-bromometil-3-bromo
15 propanoico en hidróxido de potasio N (20 ml). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con
20 acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra a vacío. El residuo se convierte en una sal de dicitclohexilamonio (punto de fusión -p.f.- 116°-118°) y la sal se convierte de nuevo en el ácido libre, ácido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico, por distribución entre acetato de etilo y bisulfato de potasio al 10%.

Ejemplo 2

Ester terc.butílico de 1- α -(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil-L-prolina

25

16117

Se añade ácido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico (2,36 g) a una solución de éster terc.butílico de L-prolina (1,71 g), hidroxibenzotriazol (1,35 g) y dicitclohexilcarbodiimida (2,06 g) en diclorometano (15 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente, se separa por filtración la dicitclohexilurea, y se lava el filtrado hasta reacción neutra. Se seca la capa orgánica, y se concentra a sequedad a vacío para dar el éster terc.butílico de 1-[(2-acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-prolina en forma de un aceite denso (3,7 g). RF: 0,7 (gel de sílice-benceno, ácido acético 7:1).

Ejemplo 3

1-[(2-Acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-prolina

A) Se disuelve éster terc.butílico de 1-[(2-acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-prolina (2,7 g) en una mezcla de ácido trifluoroacético y anisol, y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante una hora. Se separa el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en solución saturada de bicarbonato de sodio. Esta solución acuosa se extrae con acetato de etilo, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Esta segunda capa orgánica se seca y se concentra a sequedad a vacío. El residuo se somete a cro-

matografía en una columna de gel de sílice con una mezcla de benceno-ácido acético (7:1). Las fracciones que contienen el material deseado se reúnen y se concentran a sequedad para dar 1-[(2-acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-prolina como un aceite (1,3 g): Rf: 0,3 (gel de sílice: benceno-ácido acético 75:25).

B) A una solución de L-prolina (1,44 g) y carbonato de sodio (2,7 g) en agua (25 ml) en un baño de hielo, se añade cloruro del ácido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico (3,9 g, preparado a partir de ácido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico y cloruro de tionilo) y la mezcla se agita enérgicamente a la temperatura ambiente durante dos horas. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa acuosa se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra a sequedad. El residuo, 1-[(2-acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-prolina, se somete a cromatografía como se describe en el procedimiento (A) anterior.

Ejemplo 4

1-(2-Mercaptometil-3-mercaptopropanoil)-L-prolina

Se disuelve 1-[(2-acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-prolina (1,2 g) en una mezcla de agua (12 ml) y amoníaco concentrado (12 ml) en una atmósfera de argón. Al cabo de 20 minutos, la mezcla se acidifica

con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado cristallino, 1-(2-mercaptometil-3-mercaptopropanoil)-L-prolina, se filtra y se seca, obteniéndose un rendimiento de 0,63 g, p.f. 138-140°.

5

Ejemplo 5

Acido 2,3-(diacetiltio)propanoico

Empleando ácido 2,3-dibromopropanoico en sustitución del ácido 2-bromometil-3-bromopropanoico en el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene el ácido 2,3-(diacetiltio)propanoico en forma de un aceite. Rf: 0,4 (gel de sílice:benceno-ácido acético 7:1).

10

Ejemplo 6

15 Ester terc.butílico de 1- $\sqrt{2}$,3-(diacetiltio)propanoil-L--prolina

Empleando ácido 2,3-(diacetiltio)propanoico en sustitución del ácido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico en el procedimiento del Ejemplo 2, se obtiene el éster terc.butílico de 1- $\sqrt{2}$,3-(diacetiltio)propanoil-L-prolina en forma de un aceite. Rf: 0,5 (gel de sílice:cloroformo-metanol 98:2).

20

Ejemplo 7

25 1- $\sqrt{2}$,3-(Diacetiltio)propanoil-L-prolina

5 Empleado éster terc.butílico de 1- $\sqrt{2}$,3-(diacetiltio)propanoil-7-L-prolina en sustitución del éster terc.butílico de 1- $\sqrt{2}$,3-(2-acetiltiometil)-3-acetiltiopropanoil-7-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3A, se obtiene 1- $\sqrt{2}$,3-(diacetiltio)propanoil-7-L-prolina. Rf: 0,45 (gel de sílice: benceno:ácido acético, 75-25).

Ejemplo 8

1- $\sqrt{2}$,3-Dimercaptopropanoil-7-L-prolina

10 Empleado 1- $\sqrt{2}$,3-(diacetiltio)propanoil-7-L-prolina en sustitución de la 1- $\sqrt{2}$,3-(2-acetiltiometil-3-(acetiltio)propanoil-7-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 4, se obtiene 1- $\sqrt{2}$,3-dimercaptopropanoil-7-L-prolina. Este producto se aísla como un aceite por extracción con acetato de etilo después de acidificación de la mezcla de
15 reacción. Rf: 0,43 (gel de sílice - sin indicador - benceno:ácido acético 75:25).

Ejemplo 9

20 Acido 2-bromo-3-(4-metoxibencilmercapto)propanoico

Empleado 3-(4-metoxibencil)cisteína en sustitución de la S-bencilcisteína en el procedimiento descrito por N.Izumiya (Chemical Abstracts, 47, 3236), se obtiene el ácido 2-bromo-3-(4-metoxibencilmercapto)propanoico.

25

16117

Ejemplo 10Acido 3-(4-metoxibencilmercapto)-2-(metiltio)propanoico

5 Una solución de ácido 2-bromo-3-(4-metoxiben
cilmmercapto)propanoico (15 g), metilmercaptano (3 g) e hi
dróxido de sodio (4,6 g) en etanol al 95% (25 ml) se ca
lienta a reflujo durante 12 horas. Se separa el bromuro
de sodio por filtración y el filtrado se concentra a sequed
10 dad a vacío. El residuo se disuelve en agua, se acidifica
con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato
de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra a se
quedad para dar ácido 3-(4-metoxibencilmercapto)-2-(metil
tio)propanoico.

Ejemplo 11

15 Ester terc.butílico de 1- $\sqrt{3}$ -(4-metoxibencilmercapto)-2-
-(metiltio)propanoil $\sqrt{7}$ -L-prolina

20 Empleando ácido 3-(4-metoxibencilmercapto)-
-2-(metiltio)propanoico en sustitución del ácido 2-(acetil
tiometil)-3-(acetiltio)propanoico en el procedimiento del
Ejemplo 2, se obtiene el éster terc.butílico de 1- $\sqrt{3}$ -(4-
-metoxibencilmercapto)-2-(metiltio)propanoil $\sqrt{7}$ -L-prolina.

Ejemplo 12

L- $\sqrt{3}$ -Mercapto-(2-metiltio)propanoil $\sqrt{7}$ -L-prolina

25 Se disuelve éster terc.butílico de 1- $\sqrt{3}$ -(4-

5 -metoxibencilmercapto)-2-(metiltio)propanoil]-L-prolina
(0,5 g) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y anisol
(1,1 ml) en atmósfera de argón en un baño de hielo. Se
añade ácido trifluorometanosulfónico (1 g) y la mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se se-
para el disolvente a vacío y se distribuye el residuo en-
tre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava seis
veces con agua, se seca y se concentra a sequedad a vacío
para dar 1- $\sqrt{3}$ -mercapto-2-(metiltio)propanoil]-L-prolina.

10

Ejemplo 13

Etil-2-metiltiometilacrilato

15 Se añade gota a gota una solución de metilmer-
captano (4,8 g) y sodio (2,3 g) en etanol absoluto (75 ml)
a una solución de etil-2-bromometilacrilato (19,3 g) en
etanol (25 ml). Al cabo de dos horas, se diluye con agua
(400 ml) y se extrae con cloruro de metileno. La capa or-
gánica se seca y se concentra a sequedad a vacío para dar
etil-2-metiltiometilacrilato.

20

Ejemplo 14

Ácido (2-metiltiometil)acrílico

25 Se calienta etil-2-metiltioacrilato (5 g) con
ácido sulfúrico al 10% (100 ml) a 80° durante 1 hora. Des-
pués de enfriar, la fase acuosa se extrae con acetato de

etilo para dar ácido (2-metiltiometil)acrílico.

Ejemplo 15

Acido 3-(acetiltio)-2-(metiltiometil)propanoico

5 Una mezcla de ácido 2-(metiltiometil)acrílico (5,5 g) y ácido tiolacético (5 ml) se calienta en el baño de vapor hasta desaparición de la absorción de protón vinílico en el espectro RMN. La mezcla se concentra para separar el exceso de ácido tiolacético a fin de obtener ácido
10 3-(acetiltio)-2-(metiltiometil)propanoico.

Ejemplo 16

1- β -(Acetiltio)-2-(metiltiometil)propanoil-L-prolina

15 A una solución de L-prolina (1,44 g) y carbonato de sodio (2,7 g) en agua (25 ml) en un baño de hielo, se añade cloruro del ácido 3-(acetiltio)-2-(metiltiometil)propanoico (preparado a partir del ácido del Ejemplo 15 con cloruro de tionilo) (3,6 g), y la mezcla se agita energicamente a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de extraer con acetato de etilo, la capa acuosa se
20 acidifica y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra a sequedad a vacío para dar 1- β -(acetiltio)-2-(metiltiometil)propanoil-L-prolina.

25

Ejemplo 171- β -Mercapto-2-(metiltiometil)propanoil-L-prolina

Se disuelve 1- β -(acetiltio)-2-(metiltiometil)propanoil-L-prolina (1,2 g) en una mezcla de agua (12 ml) y amoníaco concentrado (12 ml) en atmósfera de argón. Al cabo de 20 minutos, la mezcla de reacción se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra a sequedad para dar 1-(β -mercapto-2-(metiltiometil)propanoil-L-prolina.

Ejemplo 18Ácido 2-acetoximetil-3-(acetiltio)propanoico

A) Empleando ácido 2-(acetoximetil)acrílico [J. Org. Chem., 28, 2835 (1963)] en sustitución del ácido 2-(metiltiometil)acrílico en el procedimiento del Ejemplo 15, se obtiene ácido 2-acetoximetil-3-(acetiltio)propanoico.

b) Empleando ácido 2-(hidroximetil)acrílico [J. Org. Chem., 28, 2835 (1963)] en sustitución del ácido 2-(metiltiometil)acrílico en el procedimiento del Ejemplo 15, y sometiendo luego el producto a acetilación con anhídrido acético, se obtienen los ácidos 2-hidroximetil-3-(acetiltio)propanoico y 2-acetoximetil-3-(acetiltio)propanoico.

Ejemplo 191- β -(Acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil-L-prolina

5 Empleado ácido 2-(acetoximetil)-3-(acetil
tio)propanoico en sustitución del ácido 3-acetiltio-2-me
tiltiometilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 16,
se obtiene 1- $\overline{2}$ -(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil- $\overline{7}$ -L-
-prolina.

Ejemplo 20

1-(2-Hidroxi-3-mercaptopropanoil)-L-prolina

10 Se disuelve 1- $\overline{2}$ -acetoximetil-3-(acetiltio)
propanoil- $\overline{7}$ -L-prolina (1,5 g) en una mezcla de agua (12 ml)
y amoníaco concentrado (12 ml) en atmósfera de argón. Al
cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se concentra a apro
ximadamente sequedad, se diluye con agua y la solución se
15 carga en una columna de resina cambiadora de catión (Dowex
50) en el ciclo de hidrógeno. El producto de la elución
con agua se concentra a un volumen pequeño y se liofiliza
para dar 1-(2-hidroximetil-3-mercaptopropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 21

Acido 2-acetiltiometil-5-oxo-6-metilheptanoico

20 Empleado ácido 2-metilen-5-oxo-6-metilhepta
noico [Agr. Biol. Chem., 37, 2365, (1973)] en sustitución
del ácido (2-metiltiometil)acrílico en el procedimiento
del Ejemplo 15, se obtiene ácido 2-acetiltiometil-5-oxo-
25 -6-metilheptanoico.

Ejemplo 22

Ester terc. butílico de 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-5-oxo-6-metilheptanoil]-L-prolina

5 Empleado ácido 2-acetiltiometil-5-oxo-6-metilheptanoico en sustitución del ácido 2-(acetiltiometil)-3-acetiltiopropanoico en el procedimiento del Ejemplo 2, se obtiene el éster terc.butílico de 1- $\sqrt{2}$ -acetiltiometil)-5-oxo-6-metilheptanoil]-L-prolina.

10

Ejemplo 23

1- $\sqrt{2}$ -(Acetiltiometil)-5-oxo-6-metilheptanoil]-L-prolina

15 Empleado éster terc.butílico de 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-5-oxo-6-metilheptanoil]-L-prolina en sustitución del éster terc.butílico de 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-3-acetiltiopropanoil]-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3, se obtiene 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-5-oxo-6-metilheptanoil]-L-prolina.

20

Ejemplo 24

1- $\sqrt{2}$ -(Acetiltiometil)-5-hidroxi-6-metilheptanoil]-L-prolina.

25

Se disuelve 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-5-oxo-6-metilheptanoil]-L-prolina (1,5 g) en metanol frío (10 ml) y se añade borohidruro de sodio (0,12 g). Al cabo de 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml), se

acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra a sequedad a vacío para dar 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-5-hidroxi-6-metilheptanoil]-L-prolina.

5

Ejemplo 25

1- $\sqrt{2}$ -Mercaptometil-5-hidroxi-6-metilheptanoil]-L-prolina

Empleando 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-5-hidroxi-6-metilheptanoil]-L-prolina en sustitución de la 1- $\sqrt{3}$ -acetiltio-2-(metiltiometil)propanoil]-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 17, se obtiene 1- $\sqrt{2}$ -mercaptometil-5-hidroxi-6-metilheptanoil]-L-prolina.

10

Ejemplo 26

1- $\sqrt{2}$ -Benzoiltio-3-metoxibutanoil]-L-prolina

A una solución de L-prolina (5,75 g) en hidróxido de sodio N (50 ml) enfriada en un baño de hielo, se añaden hidróxido de sodio 2N (25 ml) y cloruro de ácido 2-bromo-3-metoxibutírico [obtenido a partir de ácido 2-bromo-3-metoxibutírico (J. Am. Chem. Soc., 71, 1096, (1949)) y cloruro de tionilo] (10,7 g), con agitación enérgica. Al cabo de 3 horas, se añaden ácido tiobenzoico (7,5 g) y carbonato de potasio (4,8 g) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La ca

20

25

pa orgánica se concentra a sequedad y el residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con bence no-ácido acético para dar 1- $\sqrt{2}$ -benzoiltio-3-metoxibutanoil-L-prolina.

5

Ejemplo 27

1- $\sqrt{2}$ -Mercapto-3-metoxibutanoil-L-prolina

Empleando 1- $\sqrt{2}$ -benzoiltio-3-metoxibutanoil-L-prolina en sustitución de la 1- $\sqrt{3}$ -acetiltio-2-(metiltio metil)propanoil-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 17, se obtiene 1- $\sqrt{2}$ -mercapto-3-metoxibutanoil-L-prolina.

10

Ejemplo 28

1- $\sqrt{2}$ -Benzoiltio-3-(metiltio)propanoil-L-prolina

Empleando ácido 2-bromo-3-(metiltio)propanoico (Chemical Abstracts, 47, 3236) en sustitución del ácido 2-bromo-3-metoxibutírico en el procedimiento del Ejemplo 26, se obtiene 1- $\sqrt{2}$ -benzoiltio-3-(metiltio)propanoil-L-prolina.

15

20

Ejemplo 29

1- $\sqrt{2}$ -Mercapto-3-(metiltio)propanoil-L-prolina

25

Empleando 1- $\sqrt{2}$ -benzoiltio-3-(metiltio)propanoil-L-prolina en sustitución de la 1- $\sqrt{3}$ -acetiltio-2-(metiltiometil)propanoil-L-prolina en el procedimiento del

Ejemplo 17, se obtiene 1- $\sqrt{2}$ -mercapto-3-(metiltio)propanoil- $\sqrt{7}$ -L-prolina.

Ejemplo 30

5 1,1'- $\sqrt{7}$ Ditiobis($\sqrt{2}$ -(metiltiometil)-3-propanoil- $\sqrt{7}$)-bis-L-prolina

na

10 Se disuelve 1- $\sqrt{3}$ -mercapto-2-(metiltiometil)propanoil- $\sqrt{7}$ -L-prolina (2,0 g) en 40 ml de hidróxido de sodio 0,5 N, y se añade una solución etanólica de yodo hasta color amarillo persistente, mientras que se mantiene el pH entre 5 y 7 por adición cuidadosa de hidróxido de sodio N. El color amarillo se descarga con una pequeña cantidad de tiosulfato de sodio, y después de la acidificación con ácido clorhídrico concentrado, la capa acuosa se extrae

15 con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra a sequedad para dar 1,1'- $\sqrt{7}$ ditiobis($\sqrt{2}$ -(metiltiometil)-3-propanoil- $\sqrt{7}$)-bis-L-prolina.

Ejemplo 31

20 1,1'- $\sqrt{7}$ Ditiobis(2-hidroximetil-3-propanoil)-bis-L-prolina

25 Empleado 1-(2-hidroximetil-3-mercaptopropanoil)-L-prolina en sustitución de la 1- $\sqrt{3}$ -mercapto-2-(metiltiometil)propanoil- $\sqrt{7}$ -L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 30, se obtiene 1,1'- $\sqrt{7}$ ditiobis-(2-hidroximetil-3-propanoil)-bis-L-prolina.

Ejemplo 32

Acido 1- $\sqrt{2}$ -mercaptometil-3-mercaptopropanoil- $\sqrt{7}$ -pipecólico

5 Empleado éster terc.butílico del ácido pipe
cólico en sustitución del éster terc.butílico de L-prolina
en el procedimiento del Ejemplo 2, y sometiendo luego el
producto a los procedimientos de los Ejemplos 3 y 4, se ob
tienen éster terc.butílico del ácido 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiomethyl)-
-3-(acetiltio)propanoil- $\sqrt{7}$ -pipecólico, ácido 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltio
metil)-3-(acetiltio)propanoil- $\sqrt{7}$ -pipecólico y ácido 1- $\sqrt{2}$ -mer
10 captometil-3-mercaptopropanoil- $\sqrt{7}$ -pipecólico.

Ejemplo 33

Acido 1- $\sqrt{2}$ -hidroximetil-3-mercaptopropanoil- $\sqrt{7}$ -pipecólico

15 Empleado ácido pipecólico en sustitución de
la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y some
tiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 20
se obtienen ácido 1- $\sqrt{2}$ -acetoximetil-3-(acetiltio)propanoil- $\sqrt{7}$ -
pipecólico y ácido 1- $\sqrt{2}$ -hidroximetil-3-mercaptopropanoil- $\sqrt{7}$ -
pipecólico.

20

Ejemplo 34

N- $\sqrt{2}$ -(Mercaptometil)-3-mercaptopropanoil- $\sqrt{7}$ -L-leucina

25 Empleado L-leucina en sustitución de la L-
-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3B, y sometiendo
luego el producto al procedimiento del Ejemplo 4, se obtie

nen 1- $\sqrt{2}$ -(2-acetiltiometil)-3-acetiltiopropanoil]-L-leucina
y 1- $\sqrt{2}$ -(2-mercaptometil)-3-mercaptopropanoil]-L-leucina.

Ejemplo 35

5 N- $\sqrt{2}$ -(Mercaptometil)-3-mercaptopropanoil]-L-fenilalanina

Empleando L-fenilalanina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3B, y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 4, se obtienen 1- $\sqrt{2}$ -(2-acetiltiometil)-3-acetiltiopropanoil]-L-
10 -fenilalanina y 1- $\sqrt{2}$ -(mercaptometil)-3-mercaptopropanoil]-
-L-fenilalanina.

Ejemplo 36

15 N^α- $\sqrt{2}$ -(Acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-arginina

Se disuelve L-arginina (8,7 g) en hidróxido de sodio N acuoso (50 ml) y la solución se enfría en un ba-
ño de hielo, con agitación. Se añaden hidróxido de sodio 2N (25 ml) y cloruro del ácido 2-(acetiltiometil)-3-acetil-
20 tiopropoico (15,6 g) por este orden, y la mezcla se reti-
ra del baño de hielo y se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrae con ace-
tato de etilo y la capa acuosa se carga a una columna de resina cambiadora de catión (Dowex 50) en el ciclo de hi-
drógeno. Después de lavar con agua para eluir las mate-
25 rias ácidas, se eluye la N^α- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-3-(acetyl

tio)propanoil]-L-arginina con un tampón de piridina-ácido acético a pH 6,5.

Ejemplo 37

5 N^{α} -[2-Mercaptometil]-3-mercaptopropanoil]-L-arginina

Se disuelve N^{α} -[2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-arginina (1 g) en una mezcla de agua (5 ml) y amoníaco concentrado (5 ml). Al cabo de 30 minutos, la solución se concentra a sequedad y el residuo se carga en una columna de Dowex 50 en el ciclo de hidrógeno. Después de lavar con agua para separar las materias ácidas, se eluye la N^{α} -[2-mercaptometil-3-mercaptopropanoil]-L-arginina con un tampón piridina-ácido acético a pH 6,5.

10

15

Ejemplo 38

Ester terc.butílico de N^{α} -[2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]- N^{ϵ} -terc.-butiloxicarbonil-L-lisina

Empleando éster terc.butílico de N^{ϵ} -terc.butiloxicarbonil-L-lisina en sustitución del éster terc.butílico de L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 2, se obtiene éster terc.butílico de N^{α} -[2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]- N^{ϵ} -terc.butiloxicarbonil-L-lisina.

20

25

16117

Ejemplo 39N^α-[2-(Acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-lisina

5 Se disuelve éster terc.butílico de N^α-[2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-N^ε-terc.butiloxicarbonyl-L-lisina (3 g) en una mezcla de ácido trifluoroacético y anisol, y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora. El ácido trifluoroacético se separa a vacío, se distribuye el residuo entre éter y agua, y la capa acuosa se carga a una columna de Dowex 50. Después de lavar el material ácido con agua, la N^α-[2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-lisina se eluye con un tampón de piridina-ácido acético a un pH de 6,5.

10

Ejemplo 40N^α-[2-Mercaptometil-3-mercaptopropanoil]-L-lisina

15 Empleado N-[2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-lisina en sustitución de N^α-[2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil]-L-arginina en el procedimiento del Ejemplo 37, se obtiene N^α-[2-mercaptometil-3-mercaptopropanoil]-L-lisina.

20

Ejemplo 41N-[2-(Mercaptometil)-3-mercaptopropanoil]glicocola

25 Empleado glicocola en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3B y sometiendo

luego el producto al procedimiento del Ejemplo 4, se obtienen N- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil/glicocola y N- $\sqrt{2}$ -(mercaptometil)-3-mercaptopropanoil/glicocola.

5

Ejemplo 42N- $\sqrt{2}$ -(Mercaptometil)-3-mercaptopropanoil/-L-glutamina

Empleando L-glutamina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3B, y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 4, se obtienen N- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil/L-glutamina y 1- $\sqrt{2}$ -(mercaptometil)-3-mercaptopropanoil/L-glutamina.

10

Ejemplo 43N- $\sqrt{2}$ -(Mercaptometil)-3-mercaptopropanoil/-L-treonina

Empleando L-treonina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3B, y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 4, se obtienen N- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil/L-treonina y 1- $\sqrt{2}$ -(mercaptometil)-3-mercaptopropanoil/L-treonina.

20

Ejemplo 441- $\sqrt{2}$ -(Mercaptometil)-3-mercaptopropanoil/-4-hidroxi-L-prolina

25

Empleando 4-hidroxi-L-prolina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3B, y some

tiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 4, se obtienen 1- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-3-acetiltio)propanoil-4-hidroxil-L-prolina y 1- $\sqrt{2}$ -(mercaptometil)-3-mercaptopropanoil-4-hidroxil-L-prolina.

5

Ejemplo 45

N^α- $\sqrt{2}$ -(Mercaptometil)-3-mercaptopropanoil-L-histidina

Empleando L-histidina en sustitución de la L-arginina en el procedimiento del Ejemplo 36 y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 37, se obtiene N^α- $\sqrt{2}$ -(mercaptometil)-3-mercaptopropanoil-L-histidina.

10

Ejemplo 46

N- $\sqrt{2}$ -(Mercaptometil)-3-mercaptopropanoil-L-triptófano

Empleando L-triptófano en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 3B y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 4, se obtienen N- $\sqrt{2}$ -(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoil-L-triptófano y N- $\sqrt{2}$ -(mercaptometil)-3-mercaptopropanoil-L-triptófano.

15

20

Ejemplo 47

N^α- $\sqrt{2}$ -(Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-arginina

25

Empleando cloruro del ácido 2-(acetoximetil)-

-3-(acetiltio)propanoico en sustitución del cloruro del ácido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico en el procedimiento del Ejemplo 36, y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 37, se obtienen N^{α} - β -(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil-L-arginina, y N^{α} - β -(hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-arginina.

Ejemplo 48

N^{α} - β -Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-lisina

10 Empleado ácido 2-(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoico en sustitución del ácido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico en el procedimiento del Ejemplo 38, y sometiendo después el producto a los procedimientos de los Ejemplos 39 y 40, se obtienen éster terc.butílico de N^{α} - β -(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil- N^{ϵ} -terc.butiloxycarbonil-L-lisina, N^{α} - β -(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil-L-lisina, y N^{α} - β -(hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-lisina.

20

Ejemplo 49

N - β -(Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil/glicocola

25 Empleado glicocola en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se obtienen N - β -(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil/glico

cola y $N-\sqrt{2}-(\text{hidroximetil})-3\text{-mercaptopropanoil}$ /glicocola.

Ejemplo 50

$N-\sqrt{2}-(\text{Hidroximetil})-3\text{-mercaptopropanoil}$ -L-leucina

5 Empleado L-leucina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se obtienen $N-\sqrt{2}-(\text{acetoximetil})-3-(\text{acetiltio})\text{propanoil}$ -L-leucina, y $N-\sqrt{2}-(\text{hidroximetil})-3\text{-mercaptopropanoil}$ -L-leucina.

10

Ejemplo 51

$N-\sqrt{2}-(\text{Hidroximetil}-3\text{-mercaptopropanoil})$ -L-fenilalanina

15 Empleado L-fenilalanina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se obtienen $N-\sqrt{2}-(\text{acetoximetil})-3-(\text{acetiltio})\text{propanoil}$ -L-fenilalanina y $N-\sqrt{2}-(\text{hidroximetil})-3\text{-mercaptopropanoil}$ -L-fenilalanina.

20

Ejemplo 52

$N-\sqrt{2}-(\text{Hidroximetil})-3\text{-mercaptopropanoil}$ -L-serina

25 Empleado L-serina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se obtienen $N-\sqrt{2}-(\text{acetoximetil})-3-(\text{acetiltio})\text{propanoil}$ -L-serina y

N-2-(hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-serina.

Ejemplo 53

N-2-(Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-cisteína.

5 Empleado S-etilcarbamoil-L-cisteína en sus-
titución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo
19, y sometiendo luego el producto al procedimiento del
Ejemplo 20, se obtienen N-2-(acetoximetil)-3-(acetiltio)
propanoil-S-etilcarbamoil-L-cisteína y N-2-(hidroxime-
10 til)-3-mercaptopropanoil-L-cisteína.

Ejemplo 54

N-2-(Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-metionina

15 Empleado L-metionina en sustitución de la
L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y sometien-
do después el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se
obtienen N-2-(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil-L-me-
tionina y N-2-(hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-metio-
20 nina.

Ejemplo 55

N-2-(Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-asparagina

25 Empleado L-asparagina en sustitución de la
L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y sometiendo
después el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se

obtienen N- $\overline{2}$ -(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil $\overline{7}$ -L-asparagina y N- $\overline{2}$ -(hidroximetil)-3-mercaptopropanoil $\overline{7}$ -L-asparagina.

5

Ejemplo 56

Acido N- $\overline{2}$ -(Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil $\overline{7}$ -L-glutámico

10

Empleando ácido L-glutámico en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se obtienen ácido N- $\overline{2}$ -(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil $\overline{7}$ -L-glutámico y ácido N- $\overline{2}$ -(hidroximetil)-3-mercaptopropanoil $\overline{7}$ -L-glutámico.

15

Ejemplo 57

N- $\overline{2}$ -(Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil $\overline{7}$ -L-tirosina

20

Empleando L-tiroxina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19, y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se obtienen N- $\overline{2}$ -(acetoximetil)-3-(acetiltiometil)propanoil $\overline{7}$ -L-tiroxina, y N- $\overline{2}$ -(hidroximetil)-3-(mercapto)propanoil $\overline{7}$ -L-tirosina.

25

Ejemplo 58

N,N'- \overline{D} itio-bis(2-hidroximetil-3-propanoil $\overline{7}$ -bis-L-fenilalanina)

Empleando N- α -(hidroximetil)-3-mercaptopropanoil-L-fenilalanina en sustitución de la 1- β -mercaptopropionil-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 30, se obtiene N,N'- α -ditio-bis(2-hidroximetil-3-propa-
 5 noil)-bis-L-fenilalanina.

Ejemplo 59

Acido 2-acetoxi-3-acetiltiopropanoico

Empleando ácido 2-acetoxiacrílico en sustitución del ácido 2-(metiltiometil)-acrílico en el procedimiento del Ejemplo 15, se obtiene el ácido 2-acetoxi-3-acetiltiopropanoico.
 10

Ejemplo 60

N α -(2-Hidroxi-3-mercaptopropanoil)-L-lisina

Empleando el ácido 2-acetoxi-3-(acetiltio)propanoico en sustitución del ácido 2-(acetiltiometil)-3-(acetiltio)propanoico en el procedimiento del Ejemplo 38 y sometiendo luego el producto a los procedimientos de los
 20 Ejemplos 39 y 40, se obtienen éster terc.butilico de N α - α -(2-acetoxi-3-(acetiltio)propanoil)-N ϵ -terc.butiloxycarbonil-L-lisina, N α - α -(2-acetoxi-3-(acetiltio)propanoil)-L-lisina y N α -(2-hidroxi-3-mercaptopropanoil)-L-lisina.
 25

Ejemplo 611-[(1,2-Ditiolano-4-il)carbonil]-L-prolina

5 Empleado ácido 1,2-ditiolano-4-carboxílico en sustitución del ácido 2-(acetiltiometyl)-3-acetiltiopropoico en el procedimiento del Ejemplo 2 y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 3, se obtienen éster terc.butílico de 1-[(1,2-ditiolano-4-il)carbonil]-L-prolina y 1-[(1,2-ditiolano-4-il)carbonil]-L-prolina.

Ejemplo 62N-[2-(Hidroximetil)-3-mercaptopropanoil]-N-metil-L-fenilalanina

15 Empleado N-metil-L-fenilalanina en sustitución de la L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 19 y sometiendo después el producto al procedimiento del Ejemplo 20, se obtienen N-[2-(acetoximetil)-3-(acetiltio)propanoil]-N-metil-L-fenilalanina y N-[2-(hidroximetil)-3-mercaptopropanoil]-N-metil-L-fenilalanina.

20 Las formas racémicas de los productos finales en cada uno de los ejemplos anteriores se producen utilizando la forma DL del aminoácido de partida en lugar de la forma L.

25 Análogamente, la forma D de los productos finales en cada uno de los ejemplos anteriores se produce utilizando la forma D del aminoácido de partida en lugar

de la forma I.

Ejemplo 63

Se producen 1000 tabletas, cada una de las cuales contiene 100 mg de 1-(2-mercaptometil-3-mercaptopropanoil)-L-prolina, a partir de los ingredientes siguientes:

1-(2-mercaptometil-3-mercaptopropanoil)-	
-L-prolina	100 g
almidón de maíz	50 g
gelatina	7,5 g
Avicel (celulosa microcristalina)	25 g
estearato de magnesio	2,5 g

La 1-(2-mercaptometil-3-mercaptopropanoil)-L-prolina y el almidón de maíz se mezclan con una solución acuosa de la gelatina. La mezcla se seca y se muele hasta obtener un polvo fino. Se añaden después a dicho polvo el Avicel y luego el estearato de magnesio, con granulación. El granulado se comprime después en una tableta para formar 1000 tabletas, cada una de las cuales contiene 100 mg de ingrediente activo.

Ejemplo 64

Cápsulas de gelatina Nº 1 de dos piezas, cada una de las cuales contiene 250 mg de 1-[2,3-dimercaptopropanoil]-L-prolina, se llenan con una mezcla de los ingredien

tes siguientes:

1-(2,3-dimercaptopropanoil)-L-prolina	250 mg
estearato de magnesio	7 mg
lactosa según Farmacopea de los EE.UU.	193 mg

5

Ejemplo 65

Empleando ácido 1- $\sqrt{2}$ -mercaptometil-3-mercapto
propanoil- $\sqrt{2}$ -piperidico en sustitución de la 1-(2-mercaptome
til)-3-mercaptopropanoil)-L-prolina en el Ejemplo 63, se
obtienen 1000 tabletas, cada una de las cuales contiene
100 mg del primero.

10

15

20

25

16117

1

REIVINDICACIONES

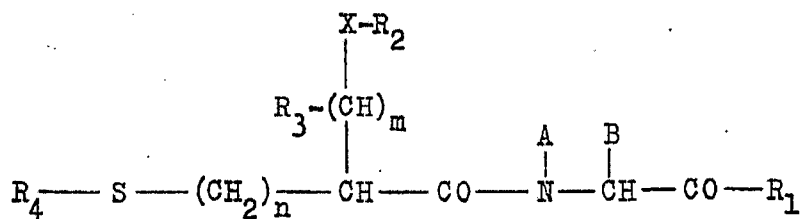
5

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:

10

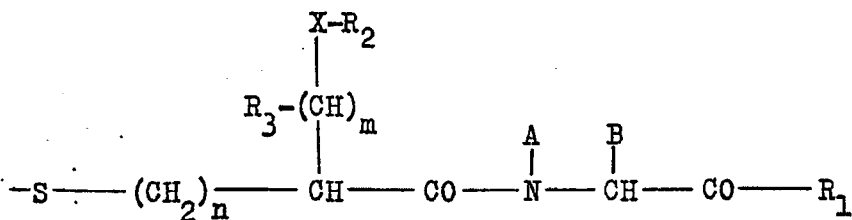
1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de acilo sustituido de aminoácidos de la fórmula:

15



20

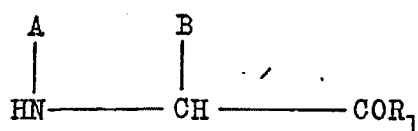
y sales del mismo, donde R_1 es hidroxilo o alcoxi inferior; R_2 es hidrógeno, alcoholo inferior o alcanóilo inferior; R_3 es hidrógeno o alcoholo inferior; R_4 es hidrógeno, alcanóilo inferior, benzoílo o



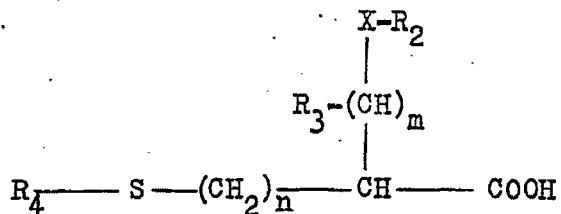
25

A es hidrógeno, alcoholo inferior o hidroxilo-alcoholo inferior

1 ferior; B es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenil-
 -alcoholeno inferior, hidroxil-alcoholeno inferior, hidro-
 xifenil-alcoholeno inferior, amino-alcoholeno inferior,
 guanidino-alcoholeno inferior, imidazolil-alcoholeno in-
 5 ferior, indolil-alcoholeno inferior, mercapto-alcoholeno
 inferior, alcoholmercaptop inferior-alcoholeno inferior,
 carbamoil-alcoholeno inferior o carboxi-alcoholeno infe-
 10 rior; o bien A y B forman juntos un puente $(CH_2)_p$ que com-
 pleta un anillo insustituído de 5 ó 6 átomos con el nitró-
 geno y el carbono a los que están unidos aquéllos, o di-
 cho anillo sustituido con un grupo hidroxil; X es oxígeno
 o azufre; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; n es 0 ó 1; y p es 3 ó 4,
 caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmu-
 15 mula

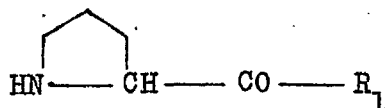


con un compuesto de la fórmula



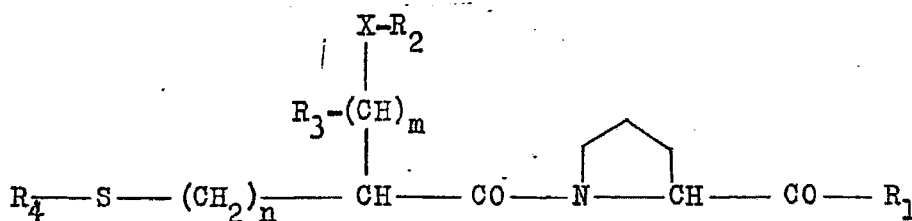
o un reactivo equivalente al mismo, para formar un produc-
 20 to en el que R_4 es diferente de

1



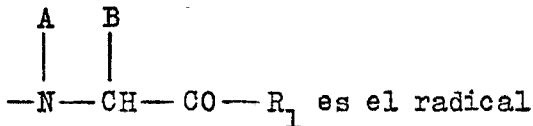
se hace reaccionar para formar un producto de la fórmula

5



10

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que



es el radical de glicocola, alanina, leucina, treonina, fenilalanina, lisina, arginina, glutamina, histidina, metionina, serina, cisteína, tirosina, valina, asparagina, ácido glutámico, prolina, hidroxiprolina, fenilglicocola, triptófano ó N-metilfenilalanina.

15

20

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que A y B son juntos $(\text{CH}_2)_4$ que completa un anillo de seis miembros.

25

6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que R_1 es hidroxilo, R_2 es hidrógeno, alcohol inferior o alcanóilo inferior; R_3 es hidrógeno o alcohol inferior; R_4 es hidrógeno, alcohol inferior o

1 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2ª, en el que R₁ es hidroxil y A y B juntos son
(CH₂)₃.

5 14ª.- Un procedimiento para preparar derivados
de acilo sustituido de aminoácidos.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y siete hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25. NOV. 1977

F.A.

Alberto de Elorza
Por Poder



MCC.

231177

