

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO

465.518

FECHA DE PRESENTACION

28-12-77

A 1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 59 114.0	28 de diciembre de 1976	R.F. Alemana
P 27 45 584.1	11 de octubre de 1977	R.F. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	49 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C / A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DEHIDROOLIGOPEPTIDOS.

57 SOLICITANTE (S)

TROPONWERKE GmbH & Co.KG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Koel, República Federal Alemana.

58 INVENTOR (ES)

59 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

Es conocido que se puede lograr una acción de resorción de tumores y tejidos con sustancias de la más diversa naturaleza; no obstante, la toxicidad general de tales compuestos es normalmente tan elevada, que apenas existen regímenes de tratamiento práctico que puedan ser usados terapéuticamente y que no perjudiquen aún más al paciente.

La presente invención se refiere a nuevos dehidrooligopéptidos que no presentan el inconveniente anteriormente citado de acción tóxica general y se distinguen por una acción pronunciada de resorción de tumores y/o de tejidos junto a una tolerancia general.

Productos químicos próximos a los dehidrooligopéptidos con una acción comparable son desconocidos hasta ahora. Productos comerciales para ser empleados en indicaciones correspondientes son los citostáticos, pudiéndose citar aquí como ejemplo la ciclofosfamida.

Todos los productos empleados hasta ahora muestran una toxicidad general elevada. Esta es frecuentemente tan pronunciada que es necesaria una interrupción de la terapia y de este modo las enfermedades tumorales terminan frecuentemente siendo mortales.

Como ejemplo para la acción tóxica general puede citarse aquí la de la ciclofosfamida. Así comunican M.H.N. TATTERSALL y J.S. TOBIAS en The Lancet 1976/II, No. 7994, página 1071: "En muchos agentes anticancerígenos, el doble de la dosis que mata el 10 % de los animales (LD_{10}), es mortal para el 90 % de los animales (LD_{90}). FREI y FREIREICH (Advances in Chemotherapy 2 (1965), 269) han documentado el significado del empleo de compuestos como ciclofosfamida en dosificaciones que se acercan al grado de toxicidad (LD_{10}). La característica fundamental

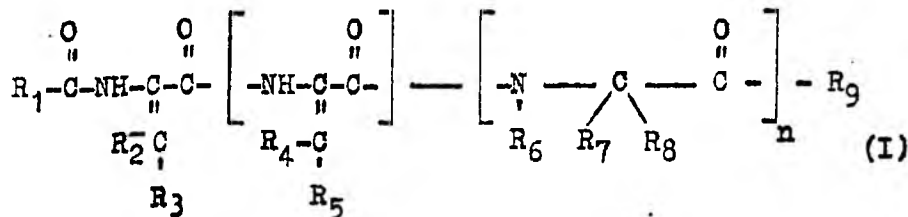
de estos experimentos fué la observación del aumento exponencial de la destrucción celular con aumentos mínimos (aritméticos) de la dosis. La dosificación DL_{10} de la ciclofosfamida destruye el 99,999 % de las células tumorales, no obstante un octavo de esta dosis (la cual era mucho menos tóxica) destruía solamente el 90 % de las células tumorales y era por tanto clínicamente 5 log menos efectiva.

Esta observación es el fundamento de la opinión generalizada de que la quimioterapia del cancer solamente es efectiva cuando es de toxicidad general.

La presente invención se refiere además a procedimientos para la obtención de nuevos dehidrooligopéptidos así como a su empleo como medicamentos, en particular como medios recordadores de tumores y/o de tejidos.

El empleo de dehidrooligopéptidos como medicamentos es desconocido hasta ahora.

Se ha encontrado ahora que los nuevos dehidrooligopéptidos de fórmula general



en la cual R_1 representa un grupo alquilo o alquenilo en caso dado sustituido, un grupo arilo en caso dado sustituido, un heterociclo en caso dado sustituido, un grupo aralquilo o aralquenilo en caso dado sustituido o un grupo carbamilo,

- R_2 representa un átomo de hidrógeno
o un grupo alquilo inferior,
- R_3 representa un heterociclo en caso dado sustituido,
un grupo arilo en caso dado sustituido,
5 un grupo aralquenilo o aralquinilo en caso dado sustituido,
un grupo etilo,
un grupo cicloalquilo, ó
- R_2 y R_3 significan juntos un grupo ciclopentilideno, ciclohexi
lideno, ciclopenténilideno ó ciclohexenilideno.
- 10 R_4 significa un átomo de hidrógeno ó
un grupo alquilo inferior con uno o dos átomos de carbono,
- R_5 significa un grupo fenilo sustituido,
un grupo aralquenilo en caso dado sustituido ó
un heterociclo en caso dado sustituido,
- 15 R_6 significa un átomo de hidrógeno ó
un grupo alquilo ó R_6 y R_7
significan juntos una cadena alquilenos con tres a cuatro
átomos de carbono,
- R_7 significa un grupo bencilo sustituido,
20 un grupo hidroximetilo, metiltioetilo, carbamoiletilo, car
boxietilo ó
- R_7 y R_8 significan juntos una cadena alquilenos con cuatro a
cinco átomos de carbono,
- R_8 significa un átomo de hidrógeno, ó
- 25 R_8 y R_7 significan juntos una cadena alquilenos con cuatro a
cinco átomos de carbono,
- R_9 significa un grupo hidroxilo o un grupo amino,
un grupo alquilamino en caso dado sustituido,
un grupo arilamino en caso dado sustituido,
30 un grupo aralquilamino en caso dado sustituido,

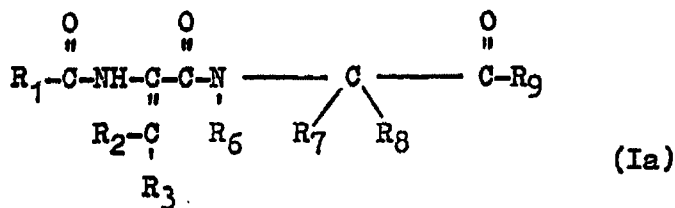
un heterociclo que contiene nitrógeno en caso dado sustituido con cinco a seis núcleos en el anillo, en el que puede estar presente otro heteroátomo,
 un grupo aralcoxi en caso dado sustituido,
 un grupo alooxi en caso dado sustituido,
 un grupo ariloxi en caso dado sustituido,
 un grupo alquiltio en caso dado sustituido, ó
 un grupo hidrazino en caso dado sustituido,

m y n significan respectivamente las cifras 0 ó 1 con la condición de que ambas cifras no pueden ser 0 a la vez, y donde - en caso de que R₁ signifique un grupo metilo, R₂ un átomo de hidrógeno, R₃ un grupo fenilo, m sea 0, R₆ un átomo de hidrógeno, R₉ un grupo hidroxilo, R₈ un átomo de hidrógeno y n sea 1 - R₇ no puede ser un resto 4-hidroxibencilo,

así como sus sales fisiológicamente aceptables (en caso de que R₉ sea un grupo hidroxilo) poseen una acción sorprendentemente elevada para la resorción de tejidos y tumores.

Los dehidrooligopéptidos según la invención actúan de forma excelente sobre los tejidos biológicos, que impiden o perjudican las funciones biológicas normales.

En caso de que en la fórmula general (I) m sea 0 y n sea 1, resulta el tipo de estructura siguiente, derivada de la fórmula general (I):

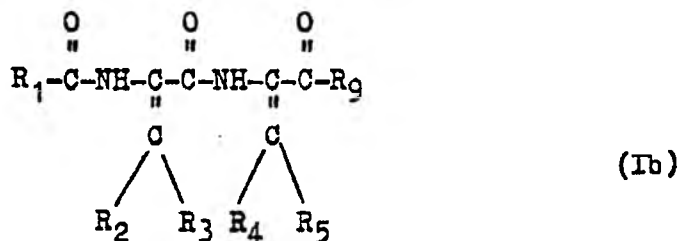


donde en la fórmula Ia los restos R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉

tienen los significados anteriormente indicados.

En el caso de que en la fórmula general (I) m signifique 1 y n sea 0, resulta el tipo de estructura siguiente derivada de la fórmula general (I):

5

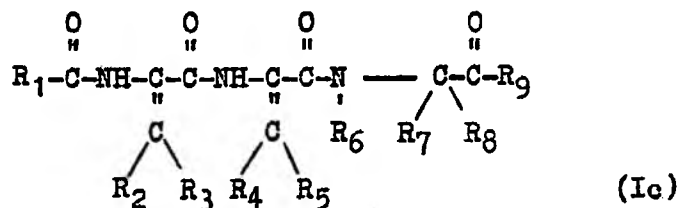


10

donde en la fórmula (Ib) los restos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₉ tienen los significados anteriormente indicados.

En el caso de que en la fórmula general (I) tanto m cuanto n signifiquen 1, resulta el tipo de estructura siguiente, derivada de la fórmula general (I):

15



20

donde los restos R₁ a R₉ tienen los significados anteriormente indicados.

Compuestos particularmente preferentes pertenecen a las estructuras derivadas (Ia) y (Ib) y en particular a la estructura (Ia).

25

Compuestos particularmente preferentes del tipo de estructura (Ia) son los compuestos siguientes de fórmula:



tienilo.

Un grupo arilo R_1 en caso dado sustituido significa el grupo fenilo o naftilo, el cual puede estar sustituido por uno a tres átomos de halógeno, preferentemente átomos de cloro o de fluor, por grupos alquilo o alcoxi con uno a tres átomos de carbono, grupos hidroxilo, grupos trifluormetilo o un grupo nitro.

Un heterociclo en caso dado sustituido R_1 significa un heterociclo con cinco a siete miembros en el anillo, que puede contener de uno a dos átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Como ejemplo pueden citarse el resto piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo e imidazolilo, los cuales pueden estar adicionalmente sustituidos por uno a dos átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi con preferentemente uno a cuatro átomos de carbono.

Un grupo aralquilo o aralquenilo R_1 en caso dado sustituido significa uno tal, que contenga de ocho a doce átomos de carbono, en particular los grupos bencilo u estirilo en caso dado sustituidos, Pueden estar sustituidos por uno a tres átomos de halógeno, en particular átomos de cloro o de fluor, grupos alquilo o alcoxi con preferentemente uno a tres átomos de carbono, en particular grupos metilo y metoxi, grupos hidroxilo o grupos aciloxi inferiores, además pueden estar sustituidos por grupos halógenoalquilo, preferentemente los grupos trifluormetilo.

Un grupo alquilo inferior R_2 ó R_4 significa un grupo alquilo con uno a cuatro átomos de carbono y en particular un grupo metilo o un grupo etilo.

Un heterociclo R_3 en caso dado sustituido significa un heterociclo saturado o insaturado con cinco a siete miembros

5 en el anillo, en el que pueden estar presentes uno a dos heteroátomos, tal como por ejemplo átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Por ejemplo pueden citarse restos pirrolilo, tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo y piridinilo, preferentemente el resto tienilo y furilo. Pueden estar sustituidos respectivamente por uno a tres átomos de halógeno, preferentemente átomos de cloro o de fluor, por grupos alquilo o alcoxi con en particular uno a dos átomos de carbono o por ejemplo por un grupo nitro.

10 Un grupo arilo R_3 en caso dado sustituido significa preferentemente un grupo fenilo o naftilo, el cual puede estar sustituido por uno a tres átomos de halógeno, preferentemente átomos de cloro o de fluor, por grupos alquilo o alcoxi con uno a cuatro átomos de carbono, grupo hidroxilo o por un grupo
15 nitro.

Un grupo aralquilo o aralquenilo en caso dado sustituido R_3 significa preferentemente un grupo fenilalquilo o alquenilo con siete a diez átomos de carbono. Por ejemplo pueden citarse los grupos bencilo, feniletilo o estirilo; pueden
20 estar sustituidos por uno a tres átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi con hasta cuatro átomos de carbono o por un grupo nitro.

Un resto cicloalquilo R_3 significa un resto cicloalquilo con preferentemente cuatro a seis átomos de carbono, tal
25 como por ejemplo el resto ciclobutilo, ciclopentilo o, en particular, el resto ciclohexilo, el cual puede estar sustituido por ejemplo por uno a dos restos alquilo inferiores con uno a tres átomos de carbono.

Un resto fenilo R_5 sustituido significa que el grupo
30 fenilo puede estar sustituido por uno a tres átomos de halógeno

no, en particular átomos de cloro o fluor, por uno a tres grupos alquilo o alcoxi con preferentemente uno a tres átomos de carbono, por grupos nitro y dialquilamino, en particular grupos dimetilamino.

5 Un grupo aralquenilo R_5 en caso dado sustituido significa un grupo aralquenilo con preferentemente ocho a diez átomos de carbono, en particular el grupo estirilo, el cual puede estar sustituido por uno a tres átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos alquilo o grupos alcoxi con preferentemente uno a tres átomos de carbono.

10 Un heterociclo R_5 en caso dado sustituido es uno con cinco a siete miembros en el anillo y uno a dos átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o de azufre. Puede estar sustituido por uno a tres átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos alquilo o alcoxi con preferentemente uno a tres átomos de carbono.

15 Por un grupo bencilo R_7 sustituido debe entenderse uno que puede estar sustituido por uno o dos átomos de halógeno, en particular átomos de cloro o de fluor, por grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos alcoxi o grupos alquilo con preferentemente uno a tres átomos de carbono.

20 Un grupo alquilamino R_9 en caso dado sustituido significa un grupo monoalquilamino o dialquilamino de cadena recta o ramificada saturado o insaturado con preferentemente uno a diez, en particular uno a seis átomos de carbono. Por ejemplo pueden citarse los grupos metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, pentilamino y hexilamino así como el grupo 1,1-dimetil-2-propilamino.

25 Un grupo arilamino R_9 significa en particular el gru-

po fenilamino o el grupo naftilamino.

Un grupo aralquilamino R_9 significa el resto bencilamino o el resto fenetilamino.

5 Un grupo ariloxi R_9 significa en particular un grupo feniloxi o un grupo naftiloxi.

Un grupo alcoxi R_9 significa preferentemente los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario o pentoxi, en particular los grupos metoxi y etoxi.

10 Un grupo eralcoxi R_9 significa preferentemente los grupos benciloxi y fenetiloxi.

15 Un heterociclo que contiene nitrógeno con cinco a siete miembros de anillo R_9 significa preferentemente los restos pirrolidino, pirrilo, oxazolinilo, tiazolinilo, piperidino, morfolinilo, en particular el resto morfolinilo.

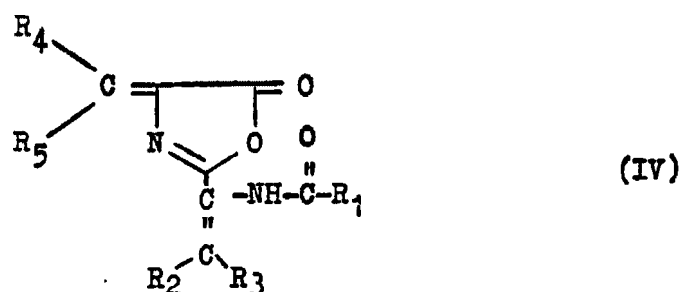
20 Los grupos R_9 indicados como alquilamino, aralquilemino, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, arilamino y heterociclos pueden estar sustituidos por ejemplo por uno a tres átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos amino, grupos alquilamino inferiores o dialquilamino alquilo o alcoxi inferiores, con uno a cuatro átomos de carbono.

R_6 junto con R_7 significan un grupo alquileo con dos a tres átomos de carbono que en este caso pueden formar un anillo pirrolidino o piperidino.

25 R_7 junto con R_8 significa un grupo alquileo con cuatro a cinco átomos de carbono, que en este caso pueden formar un anillo ciclohexilo o preferentemente un anillo ciclopentilo.

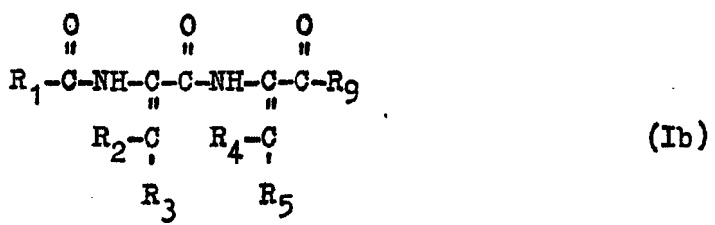
30 Se ha encontrado además que los compuestos según la invención de fórmula general (I) en la que R_1 a R_9 , m y n tienen los significados anteriormente indicados, se obtienen por

5



en la cual R₁ a R₅ tienen los significados anteriormente indicados, a una separación hidrolítica (hidrólisis) y se obtienen compuestos de fórmula general

10



15

en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados anteriormente indicados y R₉ significa un grupo hidroxilo.

Para la obtención de compuestos de fórmula general (I) en la que m y n significan la cifra 1, se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (III) con compuestos de fórmula general (IV) (aminólisis).

20

La hidrólisis de los compuestos de fórmula general IV se efectúa por agitación o reposo en presencia de diluyentes.

25

Como diluyentes pueden emplearse diluyentes orgánicos polares apróticos ó próticos. Como diluyente apróticos polares pueden citarse por ejemplo cetonas, tal como por ejemplo acetona, metiletiloetona, dietilcetona y éteres cíclicos (tetrahydrofurano, dioxano). Particularmente adecuadas son acetona y tetrahydrofurano.

30

Como diluyentes próticos polares pueden citarse como ejemplo agua y alcoholes inferiores tal como metanol, etanol,

propanol o isopropanol.

Convenientemente se efectúa la reacción en presencia de catalizadores ácidos o básicos.

5 Como catalizadores ácidos pueden emplearse ácidos minerales fuertes tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o ácidos orgánicos fuertes tal como ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico.

10 Como catalizadores básicos se han acreditado bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio o de potasio así como bases orgánicas fuertes tal como trietilamina. Particularmente adecuadas son hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de amplios límites. En general se trabaja entre 0° y 70°C, preferentemente entre 10° y 30°C.

15 Si se trabaja con catalizadores ácidos basta una pequeña cantidad del catalizador, para alcanzar una hidrólisis satisfactoria; si se trabaja con catalizadores básicos se ha acreditado el empleo de 1 mol de base por 1 mol de oxazolona.

20 El tiempo de reacción es variable; está comprendido entre 15 minutos y 180 minutos, en particular entre treinta y 120 minutos. La elaboración se efectúa normalmente por acidificación de la disolución de reacción con ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes diluidos con agua y evaporación del diluyente orgánico, precipitando normalmente el producto de
25 reacción, el cual a continuación se recrystaliza en los disolventes empleados normalmente como por ejemplo, alcoholes diluidos, y acetato de etilo. Los rendimientos son en general buenos y alcanzan normalmente un valor superior al 70 %.

30 La obtención de los compuestos de fórmula general (I) por aminólisis de (II) ó (IV) en presencia de (III) se efectúa

por desleído de los componentes de la reacción en diluyentes.

Como diluyentes son adecuados aquellos líquidos orgánicos que son apróticos polares y que son miscibles con agua. Por ejemplo pueden citarse acetona, metiletacetona, dietilacetona, alcoholes, éteres cíclicos como dioxano y tetrahidrofurano. Particularmente se han acreditado acetona y tetrahidrofurano.

El procedimiento según la invención se efectúa convenientemente en presencia de catalizadores básicos. Particularmente se ha acreditado el hidróxido de sodio.

Si se emplean aminoácidos libres como mitades de condensación de las oxazolonas, se hace reaccionar preferentemente sobre 1 mol de oxazolona, 1 mol de aminoácido y 1 mol de hidróxido de sodio. Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de una cierta zona; en general se trabaja entre 0° y 80°C, preferentemente entre 10 y 30°C, puesto que a temperaturas elevadas se producen reacciones secundarias que disminuyen el rendimiento.

El tiempo de reacción es variable y comprende entre 30 minutos y varios días, normalmente de una a tres horas. La elaboración se efectúa por filtración de la solución de reacción y acidificación con ácidos minerales diluidos. Particularmente adecuados es el empleo de 1 mol de ácido mineral por 1 mol de hidróxido de sodio empleado. El aislamiento del producto de reacción se efectúa normalmente por evaporación del diluyente orgánico en vacío, precipitando el producto de la reacción, el cual se recristaliza en disolventes orgánicos etéreos tal como alcoholes diluidos o acetona.

En la realización del procedimiento según la invención con derivados de aminoácidos como mitades de reacción de

las oxazolonas, por ejemplo ésteres o amidas de aminoácidos, es conveniente, trabajar sin catalizador básico, ya que puede producirse divisiones de los enlaces éster o amida como reacciones secundarias.

5 En algunos casos es conveniente debido a la pureza y a los rendimientos, emplear en la condensación en lugar de un aminoácido libre de fórmula general (III) ($R_9 = OH$) un éster correspondiente y a continuación retirar por hidrólisis en forma en si conocida el grupo éster.

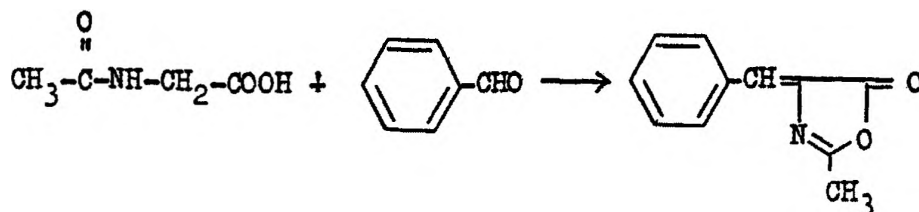
10 Cuando el tiempo de reacción es extremadamente largo, no puede excluirse una racemización parcial, como puede reconocerse por los índices de rotación óptica.

15 Los compuestos pueden existir tanto en la forma racémica cuanto en la forma de isómeros ópticos aislados con configuración absolutamente definida. Además pueden presentarse en la síntesis, por ejemplo de N-benzoilhidrofenilalanillevucinato de metilo, los isómeros cis-trans.

20 En algunos casos, por ejemplo en el de N-acetilhidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina, se presenta preferentemente solamente uno de los isómeros, tal como ha podido ser demostrado por medio de espectroscopía de RMN- C^{13} .

25 Los compuestos de partida (II), (IV), para la obtención de los compuestos según la invención de fórmula general (I), las correspondientes 2,4-disustituidas 5(4H)-oxazolonas, son en parte conocidos por la literatura. En caso de que no sean conocidos, pueden obtenerse por los procedimientos de obtención conocidos por la literatura.

 Como ejemplo puede citarse aquí la reacción de acetilglicina con benzaldehído. La reacción se efectúa según la ecuación:



5

La reacción se produce mezclando ambos componentes en proporciones equimolares en presencia de medios de condensación normalmente anhídrido acético, el cual sirve al mismo tiempo como disolvente, y un componente básico tal como acetato de sodio. Tras un reposo de varias horas se efectúa la elaboración por dilución con agua y recristalización de la 4-benciliden-2-metil-5(4H)-oxazolona en acetato de etilo/éter de petróleo.

10

A continuación se dan otros ejemplos de productos de partida, que pueden obtenerse de forma análoga a la de la ecuación anteriormente indicada.

15

Como producto de partida 5(4H)-oxazolona de fórmula (II) pueden citarse:

- 2-metil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 130-132°C;
- 2-metil-4-(2-naftilmetilen)-5(4H)-oxazolona, p.f. 132-133°C;
- 4-ciclohexilmetilen-2-fenil-5(4H)-oxazolona, p.f. 114°C;
- 4-benciliden-2-trifluormetil-5(4H)-oxazolona, p.f. 98-100°C;
- 4-(1-metilpropiliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, aceite;
- 2-fenil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 178°C;
- 2-(3-piridil)-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 193°C;
- 4-(1-metil-3-fenil-2-propeniliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, p.f. 125°C;
- 4-teniliden-2-(3-trifluormetilfenil)-5(4H)-oxazolona, p.f. 156°C;
- 4-(2-ciclohexeniliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, p.f. 100°C;
- 4-(1-metil-2-feniletiliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, p.f. 63°C;
- 4-(alfa-metilbenciliden)-2-fenil-4(4H)-oxazolona, p.f. 105,5°C;

25

30

- 4-ciclohexiliden-2-fenil-5(4H)-oxazolona, p.f. 136°C;
2-bencil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 97-100°C;
2-cinnamenil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona, p.f. 131-135°C;
2-fenil-4-(alfa-metil-2-teniliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 154°C;
5 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona, p.f. 148-150°C;
2-metil-4-(3-nitro-4-acetoxibenciliden)-5(4H)-oxazolona, p.f.
164°C;
2-metil-4-(4-metilbenciliden)-5(4H)-oxazolona, producto bruto;
2-metil-4-(2-furfuriliden)-5(4H)-oxazolona, producto bruto (pro
10 ducto de la literatura);
2-metil-4-(3-fenil-2-propeniliden)-5(4H)-oxazolona, producto
bruto;
2-(1-propenil)-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 131-132°C;
2-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazo-
15 lona, p.f. 163°C;
2-metil-4-(5-nitrofeniliden-2)-5(4H)oxazolona, producto de la
literatura;
2-(2-tienil)-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona, p.f. 174°C;
2-fenil-4-(4-piridilmetilen)-5(4H)oxazolona, p.f. 237-239°C;
20 2-(4-nitrofenil)-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona, p.f. 182-183°C;
2-(2-tienilmetil)-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona, p.f. 104°C;
2-fenil-4-(1-metilpropiliden)-5(4H)oxazolona, producto de la li
teratura.

Como productos de partida 5(4H)oxazolona de fórmula
25 IV pueden citarse:

- 2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-dimetilaminobenciliden)-5(4H)
-oxazolona, p.f. 253-254°C;
2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-hidroxibenciliden)-5(4H)-oxa-
zolona, p.f. 187-189°C;
30 2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-fluorbenciliden)-4(4H)-oxazo-

lona, producto bruto;

2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-nitrobenciliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 235-241°C;

5

2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-clorobenciliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 216-219°C;

2-[1-acetamido-2-(2-tienil)vinil]-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 229°C;

2-[1-acetamido-2-fenilvinil]-4-(5-metilteniliden-2)-5(4H)oxazolona, p.f. 185-187°C;

10

2-[1-acetamido-2-(2-tienil)vinil]-4-(alfa-metil-2-teniliden)-5(4H)oxazolona, p.f. 217°C;

2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(3-clorobenciliden)-5(4H)-oxazolona, p.f. 207-208°C.

15

Los compuestos de fórmula III usados como compuestos de partida (preferentemente aminoácidos y sus amidas o ésteres) son conocidos por la literatura.

Como ejemplos pueden citarse:

20

Glicina, alanina, leucina, prolina, fenilalanina, tirosina, serina, treonina, cisteina, metionina, glutamina, ácido aspárgico, ácido glutamínico, ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, tirosina-N-metilamida, fluoralanina, p-nitrofenilalanina, éster terc.butílico de la tirosina, éster metílico de la tirosina, tirosinamida, bencilamida, hexilamida y éster etílico de la tirosina.

25

En caso de que los aminoácidos y sus amidas o ésteres empleados como compuestos de partida no sean conocidos, pueden prepararse según procedimientos conocidos.

Como ejemplos para los compuestos según la invención pueden citarse:

30

N-acetil-DL-fenilalanilaldehído-(3-clorofenil)alanina,

- N-acetildehidrofenilalanil-D-prolina,
N-acetildehidrofenilalanil-D-tirosina,
N-acetildehidrofenilalanil-L-metionina,
Acido N-acetildehidrofenilalanil-L-esparagínico,
5 N-acetildehidrofenilalanil-L-glutamina,
N-acetildehidrofenilalanil-DL-3-fluoralanina,
N-acetildehidrofenilalanil-L-serina,
N-acetildehidrofenilalanil-L-(p-nitrofenil)alanina,
N-acetildehidrofenilalanil-DL-(p-clorofenil)alanina,
10 N-trifluoracetildehidrofenilalanil-L-tirosina,
N-acetildehidro-(p-metilfenil)alanil-L-tirosina,
N-benzoil-2-ciclohexilidenglicil-L-tirosina,
N-benzoil-2-(2-ciclohexeniliden)-glicil-L-tirosina,
N-acetildehidro-3-(2-furil)alanil-L-tirosina,
15 N-acetildehidro-3-cinamenilalanil-L-tirosina,
N-acetildehidro-3-(2-naftil)alanil-L-tirosina,
N-benzoildehidro-3-ciclohexilalanil-L-tirosina,
Ester butílico de la N-trifluoracetildehidrofenilalanil-L-tiro-
sina,
20 N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-propilina,
N-acetildehidrofenilalanin-(1-carboxi-1-ciclopentil)amida,
N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
Ester terc.butílico de la N-fenacetildehidro-3-(2-tienil)ala-
nil-L-tirosina,
25 N-fenacetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-(p-nitrofenil)-alanina,
N-nicotinildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
N-(3-trifluormetilbenzoil)dehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosi-
30 na,

N-nicotinilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-(p-nitrofenil)-alanina,
N-benzoil-3-metil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina,
N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-D-tirosina,
Ester metílico de la N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-ti-
5 rosina,
Ester metílico de la N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tiro-
sina,
N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinamida,
N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-N'-hexilamida,
10 N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-N'-ciclohexilami-
da,
N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-N',N'-dimetilami-
da,
N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinmorfolida,
15 N-acetilaldehidrofenilalanilaldehído-(p-nitrofenil)alanina,
N-acetilaldehidrofenilalanilaldehído-(p-fluorfenil)alanina,
N-acetilaldehidrofenilalanilaldehído-(4-dimetilamino-fenil)alanina,
N-acetilaldehidrofenilalanilaldehído-(3-clorofenil)alanina,
N-acetilaldehidrofenilalanilaldehído(3-clorofenil)alanil-L-tirosi-
20 na,
Acido N-acetilaldehidrofenilalanil-D-glutamínico,
Ester bencílico de la N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-ti-
rosina,
N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)-L-tirosin-N'-bencilamida,
25 N-benzoil-3-metil-3-cinnamenilaldehidroalanil-L-tirosina,
N-acetilaldehidrofenilalanil-3-(5-metiltienil-2)dehidroalanina,
Ester tiometílico de la N-acetilaldehidrofenilalanin-3-(4-clorofe-
nil)dehidroalanina,
N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanindehído-3-(2-tienil)alanina,
30 N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanilaldehído-3-(4-nitrofenil)alanina,

- N-(3,4,5-trimetoxicinnamoil)dehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
- N-crotonildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
- N-acetildehidro-3-(5-nitrotienil-2)alanil-L-tirosina,
- 5 N-(2-tencil)dehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
- N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-O-metil-L-tirosina,
- Acido N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-glutamínico,
- Ester butílico de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina,
- 10 Ester bencílico de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina,
- Ester metílico de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina,
- Ester metílico de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-N-metil-L-tirosina,
- 15 N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-N-metil-L-tirosina,
- Ester terc.butílico de la N-acetildehidro-3-(3-nitro-4-hidroxifenil)alanil-L-tirosina,
- N-acetildehidro-3-(3-nitro-4-hidroxifenil)alanil-L-tirosina,
- 20 Ester metílico de la N-benzoildehidro-3-(4-piridil)alanil-L-tirosina,
- N-benzoildehidro-3-(4-piridil)alanil-L-tirosina,
- N-(4-nitrofenil)acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
- Ester metílico de la N-(4-nitrofenil)acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
- 25 Ester terc.butílico de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina,
- N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina,
- 30 Ester metílico de la N-benzoildehidroisoleucil-L-tirosina,

- N-(2-tienil)acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
Ester terc.butílico de la N-(2-tienil)acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
Ester bencílico de la N-(2-tienil)acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
5 Ester metílico de la N-(2-tienil)acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina,
La sal de N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina
con morfina,
10 con piperidina,
con etilendiamina,
con trietanolamina,
con DL-canavanina,
con L-arginina,
15 con L-lisina,
N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-2-dimetilaminopropilamida,
N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinamida,
N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinmetilamida,
20 N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinhidrazida,
N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-6-aminohexanamida,
da,
N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-4-aminobutanamida,
da,
25 N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinhidrazida,
N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalaninmetilamida,
N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-3-metil-3-(2-tienil)dehidroalaninhexilamida,

Los productos activos según la invención poseen una
30 acción de resorción de tumores y tejidos dependiente de la do-

sis en aplicación local. Por aplicación local deben entenderse aquí las siguientes aplicaciones: subcutánea, intracutánea, intratumoral, peritumoral, en forma externa en ungüentos, geles, lociones, cremas, soluciones y suspensiones inyectables.

5 Las necrosis se presentan la mayoría de las veces directamente en la zona del lugar de la aplicación, algunas veces incluso alejadas de aquel (limfógenos). La zona necrótica está, cuando rompe hacia afuera, libre de material pútrido incluso durante un período de tiempo largo, aun cuando en el caso
10 de los animales de ensayo entran en contacto con la herida abierta comida, excrementos, virutas y otros.

El tejido tumoral puede disolverse también con la piel externa completamente intacta.

15 La actividad de los terceros componentes del sistema de complemento inmunhemolítico queda notablemente acrecentada.

El tejido necrótico está nítidamente limitado del tejido sano circundante; desde el punto de vista macro y microscópico aparece como recortado.

20 El comportamiento general de los animales de ensayo no queda influenciado por el tamaño de la necrosis. No se presenta ningún envenenamiento del organismo total.

La DL_{50} de los compuestos según la invención se encuentra comprendida en ensayos extremos en el caso de inyección intravenosa en la rata en el orden de magnitud de 300 mg/Kg.

25 La inyección diaria de 80 mg/Kg en conejos durante 27 días fué soportada completamente sin reacción.

En aplicación terapéutica se encuentra la dosificación en el orden de magnitud de 1 a 100 mg/Kg de peso del cuerpo, preferentemente de 2 a 40 mg/Kg.

30 Los productos activos según la invención pueden pre-

pararse en forma conocida en la formulación precisa para su tipo de actuación tal como ungüentos, pastas, cremas, polvos solubles, polvos, emulsiones, suspensiones y disoluciones inyectables.

5 Como ejemplo, para una disolución inyectable, son disueltos los productos activos de la invención en caso dado bajo empleo auxiliar de disolventes en bases fisiológicamente aceptables diluidas y mediante adición de ácidos fisiológicamente aceptables se llevan a una forma inyectable de pH 6,8 a
10 8,0 en particular de 7 a 7,4.

 Como bases fisiológicamente aceptables pueden citarse por ejemplo hidróxidos inorgánicos, carbonatos, bicarbonatos, en particular los de sodio y potasio.

 Como ácidos fisiológicamente aceptables pueden citarse por ejemplo ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acético o también ácidos inorgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico o sulfúricos diluidos.

 A los productos activos según la invención pueden mezclarse en las formulaciones materiales auxiliares adecuados. Como tales pueden citarse materiales de vehículo inertes no tóxicos y farmacéuticamente adecuados sólidos, semisólidos y fluidos, así como emulsionantes y dispersantes. En este caso debe estar el compuesto terapéuticamente activo respectivamente en una concentración de 1 a 90 por ciento en peso, preferentemente de 5 a 50 por ciento en peso.

 A la presente invención pertenecen preparaciones farmacéuticas que contienen, junto a los vehículos no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados, uno o varios compuestos activos según la invención o las que contienen uno o más produ

tos activos según la invención así como los procedimientos para la preparación de estas preparaciones.

A la presente invención pertenecen también preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación. Esto significa que la preparación en forma de partes individuales, por ejemplo supositorios y ampollas, se presentan de tal modo que su contenido en producto activo corresponda a una parte alícuota o a un múltiplo de una dosis individual. Estas unidades de dosificación pueden contener por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales ó 1/2, 1/3 ó 1/4 de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de producto activo que se aplica en una sola aplicación y la normal corresponde a una dosis diaria completa, a la mitad, a una tercera parte ó a una cuarta parte de una dosis diaria.

Por vehículos no tóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados, deben entenderse diluyentes, cargas y medios auxiliares de formulación sólidos, semisólidos o fluidos de todo tipo.

Como preparaciones farmacéuticas preferentes pueden citarse supositorios, disoluciones inyectables, suspensiones y emulsiones, pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

Los supositorios pueden contener junto al o a los productos activos los materiales vehículo usuales solubles en agua o insolubles en agua, por ejemplo polietilenglicoles, grasas, por ejemplo grasa de cacao y ésteres superiores (por ejemplo alcohol C₁₄ con ácido graso C₁₆) ó mezclas de estos productos.

Ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener junto al o a los productos activos los vehículos adecuados, por

ejemplo grasas vegetales y animales, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estos materiales.

5 Polvos y sprays pueden contener junto al o a los materiales activos los vehículos usuales, por ejemplo azúcar de leche, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estos materiales. Sprays pueden contener además los materiales de propulsión usuales, por ejemplo hidrocarburos clorofluorados.

10 Disoluciones y emulsiones pueden contener junto al o a los productos activos los vehículos usuales tal como disolventes, facilitadores de la disolución y emulsionantes, por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular aceite de semillas de algodón, aceite de maní, aceite de semilla de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinfomal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitan o mezclas de estos materiales.

15 Para aplicaciones parenterales pueden presentarse también las disoluciones y emulsiones en forma esteril e isotónica con la sangre.

25 Las suspensiones pueden contener junto al o a los compuestos activos los vehículos adecuados tal como diluyentes fluidos, por ejemplo agua, alcohol etílico, propilenglicol, medios de suspensión, por ejemplo isoestearilalcoholes etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbita, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y

30

tragacanto o mezclas de estos materiales.

Las preparaciones farmacéuticas anteriormente citadas pueden contener además de los compuestos activos según la invención, otros productos farmacéuticamente activos.

5 La preparación de las preparaciones farmacéuticas anteriormente citadas se efectúa en forma usual según métodos conocidos, por ejemplo por mezclado del o de los compuestos activos con el o los materiales de vehículo.

10 A la presente invención pertenece también el empleo de los compuestos activos según la invención así como de las preparaciones farmacéuticas, que contienen uno o más compuestos activos según la invención, para el tratamiento de aquellos tejidos en el campo de la medicina humana y veterinaria, que impiden o perjudican el proceso normal de las funciones biológicas.

15

Dichos tejidos son por ejemplo:

Tumores benignos y malignos de naturaleza sólida y cística, papilomas, adenomas, cisto-adenomas;

adenocarcinomas inclusive aquellos de tipo cirroso;

20

carcinomas basales de la célula;

sarcomas como por ejemplo fibrosarcoma, liposarcoma, mixodarcoma, rhabdomyosarcoma, condrosarcoma, limfosarcoma, sarcoma de la redícula celular, así como Morbus Hodgkin;

25

tumores embrionales como por ejemplo neuroblastoma, nefroblastoma, teratoma, adamantinoma y retroblastoma, hemangioma, cordoma, odontoma y craneofaringioma;

hamartoma como por ejemplo limfoangioma, exostoseno, neurofibromatosis;

30

melanoma; linfoma; hepatoblastoma; carcinoma de mama; carcinoma de cerviz; corioncarcinoma, adenoacantoma; leiomioma, an-

- droblastoma; arrenoblastoma; tumores sertolicos de la célula; tumor ganuloso y teca de la célula; germinoma y seminoma, carcinoma ovarial y de la vulva, carcinoma de la vejiga, de la próstata y adenocarcinoma;
- 5 tumores provocados por esquistosomiasis; astrocitoma, ependimoglioma; glioblastoma, meduloblastoma, oligodentroglioma, espongioblastoma; meningeoma así como tumores de las células divididas de Schwann; penealoma; hemangioblastoma, osteoclastoma, tumor de Ewing;
- 10 mieloma múltiple; Mucosis fungoides; tumor de Burkitt; leucemias tal como por ejemplo leucemias linfáticas agudas y crónicas, leucemias granulocíticas agudas y crónicas, leucemias monocíticas agudas y crónicas así como la leucemia de la célula hereditaria;
- 15 basalioma, fibroma, mioma; así como ante todo la metástasis de todo tipo de formas de tumor en intervenciones quirúrgicas accesibles a una inyección local.

20 Igualmente en el caso de osteosarcoma se observan acciones terapéuticas valiosas de los compuestos según la invención; en este caso deben inyectarse no obstante con un dispositivo especial bajo presión de hasta 600 atmósferas.

25 Por otra parte se pueden emplear los compuestos según la invención en tejidos fibrosilados de todo tipo, en particular en el tratamiento de celoides, úlcera crura, úlceras de quemados, úlcera decubital así como clavi y onicomiosis, tejidos nerviosos y para la terapia y profilaxis de embolias y trombosis.

30 Igualmente los compuestos según la invención pueden aplicarse para la resorción de lunares, ateromas y lipomenos

asi como para eliminar accesos profundos y en algunos casos fistulados.

5 Por otra parte los compuestos según la invención pueden emplearse para la regeneración de cavernomas y tuberculomas.

10 Los compuestos según la invención son aplicables igualmente para la regeneración de defectos de sustancia libres de nervios en el caso de la lepra y otros defectos de la piel, membrana pituitaria o epiteldefectos de diferente génesis, ante todo las dependientes de infecciones con bacterias, hongos o propagadores de enfermedades tropicales como por ejemplo los de la leishmaniosis, fromboeseia, pinta etc.

15 En los ejemplos dados a continuación se efectúan las mediciones del índice de rotación óptico con $c = 2$ en dimetilformamida.

Los puntos de fusión se determinan en un aparato de Tottoli y están sin corregir.

Los siguientes ejemplos se efectúan de acuerdo con la receta general siguiente:

20 Se suspenden 0,025 moles del aminoácido a condensar en 10 ml de acetona, se mezclan bajo agitación con 25 ml de NaOH 1N y la disolución obtenida se mezcla con una suspensión de la correspondiente 5(4H)-oxazolona sustituida en acetona. Según la reactividad del aminoácido se agita la mezcla a temperatura ambiente 1/2 a 20 horas. La disolución de reacción filtrada se combina a continuación con 25 ml de HCl 1N y la acetona se destila en vacío. El producto final deseado cristaliza en la fase acuosa, el cual es recrystalizado en alcohol acuoso.

EJEMPLO 1

30 N-acetilhidrofenilalanil-D-prolina

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y D-prolina.
P.f. 151-153°C; $[\alpha]_D^{20}$ -69,6°; rendimiento 55 % de la teoría
 $C_{16}H_{18}N_2O_4$

calculado: C 61,72 %, H 6,15 %, N 9,0 %;

5 encontrado: C 61,75 %, H 6,30 %, N 8,94 %.

EJEMPLO 2

N-acetildehidrofenilalanil-D-tirosina

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y D-tirosina.

P.f. 210°C; $[\alpha]_D^{20}$ -43,4° (c = 2, piridina);

10 Rendimiento 61,3 % de la teoría.

$C_{20}H_{20}N_2O_5$

calculado : C 65,21 %, H 5,47 %, N 7,60 %;

encontrado: C 64,56 %, H 5,86 %, N 7,77 %.

EJEMPLO 3

15 N-acetildehidrofenilalanil-L-metionina

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y L-metionina.

P.f. 91-93°C, $[\alpha]_D^{20}$ -74,4°; rendimiento 70 % de la teoría.

$C_{16}H_{20}N_2O_4S$

calculado : C 57,12 %, H 5,99 %, N 8,33 %, S 9,53 %;

20 encontrado: C 57,02 %, H 6,03 %, N 8,40 %, S 9,46 %.

EJEMPLO 4

Acido N-acetildehidrofenilalanil-L-asparagínico

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y ácido L-asparagínico. P.f. 182-184°C; $[\alpha]_D^{20}$ -46,65°, rendimiento 63,5%
25 de la teoría.

$C_{15}H_{16}N_2O_6 \cdot H_2O$

calculado : C 53,25 %, H 5,36 %, N 8,28 %;

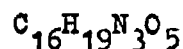
encontrado: C 53,48 %, H 4,92 %, N 8,32 %.

EJEMPLO 5

30 N-acetildehidrofenilalanil-L-glutamina

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y L-glutamina.

P.f. 188°C; $[\alpha]_D^{20}$ -74,5°; rendimiento 54 % de la teoría



calculado : C 57,65 %, H 5,75 %, N 12,61 %;

5 encontrado: C 58,17 %, H 5,79 %, N 13,16 %.

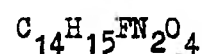
EJEMPLO 6

N-acetilhidrofenilalanil-DL-3-fluoralanina

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y DL-3-fluoral

anina. P.f. 180°C (descomposición); rendimiento 58,7 % de la

10 teoría



calculado : C 57,14 %, H 5,14 %, F 6,46 %, N 9,52 %;

encontrado: C 57,22 %, H 5,22 %, F 6,30 %, N 9,58 %.

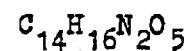
EJEMPLO 7

15 N-acetilhidrofenilalanil-L-serina

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y L-serina.

P.f. 179°C (descomposición); $[\alpha]_D^{20}$ + 1,15°; rendimiento 48,5%

de la teoría



20 calculado : C 57,53 %, H 5,52 %, N 9,58 %;

encontrado: C 57,48 %, H 5,47 %, N 9,66 %.

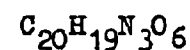
EJEMPLO 8

N-acetilhidrofenilalanil-L-(p-nitrofenil)alanina

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y L-4-nitro-

25 fenilalanina. P.f. 192-193°C (en etanol/éter de petróleo/iso-

propiléter); $[\alpha]_D^{20}$ -110,7°; rendimiento 70,3 % de la teoría.



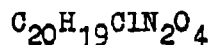
calculado : C 60,45 %, H 4,82 %, N 10,58 %;

encontrado: C 60,40 %, H 4,90 %, N 10,43 %.

EJEMPLO 9

N-acetildehidrofenilalanil-DL-(p-clorofenil)alanina

a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y DL-(4-cloro
fenil)alanina. P.f. 214-215°C (en éter/éter de petróleo); ren-
5 dimiento 66,9 % de la teoría.



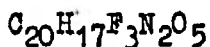
calculado : C 62,10 %, H 4,95 %, Cl 9,17 %, N 7,24 %;

encontrado: C 62,39 %, H 5,02 %, Cl 9,14 %, N 7,11 %.

EJEMPLO 10

N-trifluoracetildehidrofenilalanil-L-tirosina

a partir de 2-trifluormetil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y L-ti-
rosina. P.f. 165-175°C; $[\alpha]_D^{20} -57,4^\circ$ (c = 1; dimetilformami-
da); rendimiento: 91 % de la teoría.



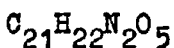
calculado : C 56,87 %, H 4,06 %, F 13,50 %, N 6,63 %;

encontrado: C 56,92 %, H 4,05 %, F 13,40 %, N 6,61 %.

EJEMPLO 11

N-acetildehidro(p-metilfenil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-metil-4-(4-metilbenciliden)-5(4H)-oxazolona y
L-tirosina. P.f. 220-221°C; $[\alpha]_D^{20} -38,5^\circ$; rendimiento 47,6 %
de la teoría.



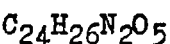
calculado : C 65,95 %, H 5,80 %, N 7,33 %;

encontrado: C 65,96 %, H 5,80 %, N 7,16 %.

EJEMPLO 12

N-benzoil-2-ciclohexilidenglicil-L-tirosina

a partir de 2-fenil-4-ciclohexiliden-5(4H)-oxazolona y L-ti-
rosina. P.f. 121°C; $[\alpha]_D^{20} -0,5^\circ$, rendimiento 75,8 % de la teo-
ría.



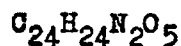
calculado: C 68,23 %, H 6,20 %, N 6,63 %;

encontrado: C 68,16 %, H 6,18 %, N 6,65 %.

EJEMPLO 13

N-benzoil-2-(2-ciclohexeniliden)glicil-L-tirosina

5 a partir de 2-fenil-4-(2-ciclohexeniliden)-(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 126°C; $[\alpha]_D^{20}$ -5,7°; rendimiento 60 % de la teoría.



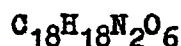
calculado : C 68,56 %, H 5,75 %, N 6,66 %;

10 encontrado: C 68,46 %, H 5,70 %, N 6,56 %.

EJEMPLO 14

N-acetildehidro-3-(2-furil)alanil-D-tirosina

15 a partir de 2-metil-4-(2-furfuriliden)-5(4H)-oxazolona. F.f. 217°C (etanol/éter de petróleo); $[\alpha]_D^{20}$ -29,1°; rendimiento 31 % de la teoría.



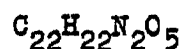
calculado : C 60,33 %, H 5,06 %, N 7,82 %;

encontrado: C 60,37 %, H 5,11 %, N 7,70 %.

EJEMPLO 15

20 N-acetildehidro-3-cinnamenilalanil-L-tirosina

a partir de 2-metil-4-(3-fenil-2-propeniliden)-5(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 220-221°C; $[\alpha]_D^{20}$ -44,2°; rendimiento 57,3% de la teoría.



25 calculado : C 66,99 %, H 5,62 %, N 7,10 %;

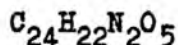
encontrado: C 66,80 %, H 5,64 %, N 7,06 %.

EJEMPLO 16

N-acetildehidro-3-(2-naftil)alanil-L-tirosina

30 a partir de 2-metil-4-(2-naftilmetilen)-5(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 221-222°C (en acetato de etilo/isopropanol con

dilución en éter de petróleo); $[\alpha]_D^{20} -11,6^\circ$ (c = 2 en metanol); rendimiento 55,7 % de la teoría.



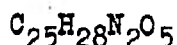
calculado : C 68,89 %, H 5,30 %, N 6,70 %;

5 encontrado: C 69,04 %, H 5,37 %, N 6,65 %.

EJEMPLO 17

N-benzoilhidro-3-ciclohexilalanil-L-tirosina

a partir de 2-fenil-4-ciclohexilmetilen-5(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 126-128°C; $[\alpha]_D^{20} +0,8^\circ$ (c = 1, dimetilformamida)
10 rendimiento 60,3 % de la teoría.



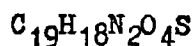
calculado : C 68,79 %, H 6,46 %, N 6,42 %;

encontrado: C 68,59 %, H 6,32 %, N 6,24 %.

EJEMPLO 18

15 N-acetilhidrofenilalanil-3-(5-metiltienil-2)dehidroalanina

a partir de 4-(5-metilteniliden)-2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-5(4H)oxazolona. P.f. 193-194°C; rendimiento 40 % de la teoría.



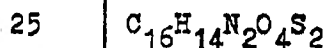
calculado : C 61,61 %, H 4,90 %, N 7,56 %, S 8,66 %;

20 encontrado: C 61,54 %, H 4,96 %, N 7,55 %, S 8,70 %.

EJEMPLO 19

N-acetilhidro-3-(2-tienil)alanilhidro-3-(2-tienil)alanina

a partir de 2-[1-acetamido-2-(2-tienil)vinil]-4-(2-tieniliden)-5(4H)oxazolona. P.f. 218°C; rendimiento 80 % de la teoría.



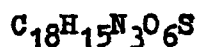
calculado : C 53,02 %, H 3,89 %, N 7,73 %, S 17,69 %;

encontrado: C 52,99 %, H 3,94 %, N 7,96 %, S 17,70 %.

EJEMPLO 20

N-acetilhidro-3-(2-tienil)alanilhidro-3-(4-nitrofenil)alanina
30 nina

a partir de 4-(4-nitrobenciliden)-2-[1-acetamido-2-(2-tienil)-vinil]-5(4H)oxazolona. P.f. 196-197°C; rendimiento: 55,7 % de la teoría.



5 calculado : C 53,86 %, H 3,77 %, N 10,47 %, S 7,99 %;
encontrado: C 53,80 %, H 3,81 %, N 10,52 %, S 7,85 %.

EJEMPLO 21

N-(3,4,5-trimetoxicinnamoil)dehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

10 a partir de 2-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]-4-(2-tieniliden)-5(4H)oxazolona y L-tirosina. P.f. 148-150°C; rendimiento 92,2 % de la teoría.

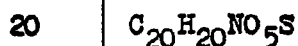


15 calculado : C 60,86 %, H 5,11 %, N 5,07 %, S 5,80 %;
encontrado: C 60,74 %, H 5,15 %, N 5,07 %, S 5,79 %.

EJEMPLO 22

N-crotonaldehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-(1-propenil)-4-(2-tieniliden)-5(4H)oxazolona y L-tirosina. P.f. 157°C; rendimiento 51 % de la teoría.

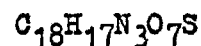


calculado : C 59,99 %, H 5,03 %, N 7,00 %, S 8,01 %;
encontrado: C 60,34 %, H 4,97 %, N 6,63 %, S 7,51 %.

EJEMPLO 23

N-acetilaldehidro-3-(5-nitrotienil-2)alanil-L-tirosina

25 a partir de 2-metil-4-(5-nitrofeniliden-2)-5(4H)oxazolona y L-tirosina. P.f. 148-157°C; rendimiento 54,6 % de la teoría.

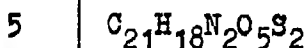


calculado : C 51,55 %, H 4,09 %, N 10,02 %, S 7,65 %;
encontrado: C 51,36 %, H 4,11 %, N 10,01 %, S 7,64 %.

EJEMPLO 24

N-(2-tenoil)dehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-(2-tienil)-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona y L-tirosina. P.f. 140-150°C; rendimiento: 72 % de la teoría.



calculado : C 57,00 %, H 4,10 %, N 6,33 %, S 14,49 %.

encontrado: C 57,01 %, H 4,28 %, N 6,35 %, S 14,12 %.

EJEMPLO 25

N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-O-metil-L-tirosina

10 a partir de 2-metil-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona y O-metil-L-tirosina. P.f. 236°C; rendimiento 90 % de la teoría.



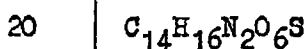
calculado : C 53,75 %, H 5,19 %, N 7,21 %, S 8,25 %;

encontrado: C 53,83 %, H 5,36 %, N 7,23 %, S 8,30 %.

15 EJEMPLO 26

Acido N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-glutámico

a partir de 2-metil-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona y ácido L-glutámico. P.f. 205°C (descomposición); rendimiento 76,5 % de la teoría.



calculado : C 49,40 %, H 4,74 %, N 8,23 %, S 9,42 %;

encontrado: C 49,61 %, H 4,76 %, N 8,16 %, S 9,59 %.

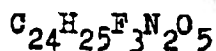
EJEMPLO 27

Ester terc.butílico de la N-trifluoracetildehidrofenilalanil-L-tirosina

25 a partir de 2-trifluormetil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y del éster terc.butílico de la L-tirosina.

La reacción se efectúa en dimetilformamida sin NaOH. P.f. 182-183°C; $[\alpha]_D^{20}$ -29,7° (c = 1; dimetilformamida); rendimiento 84 % de la teoría.

30



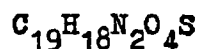
calculado : C 60,24 %, H 5,27 %, F 11,91 %, N 5,86 %;

encontrado: C 60,30 %, H 5,30 %, F 11,90 %, N 5,93 %.

EJEMPLO 28

5 N-benzaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-prolina

a partir de 2-fenil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y L-prolina. P.f. 125°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20} + 2,0^\circ$; rendimiento 52 % de la teoría.



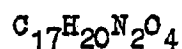
10 calculado : C 61,60 %, H 4,90 %, N 7,56 %, S 8,66 %;

encontrado: C 61,59 %, H 4,80 %, N 7,50 %, S 8,79 %.

EJEMPLO 29

N-acetildehidrofenilalanil-(1-carboxi-1-ciclopentil)amida

15 a partir de 2-metil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y ácido 1-aminociclopentanocarboxílico. P.f. 217°C (descomposición); rendimiento 50,7 % de la teoría.



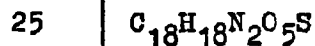
calculado : C 64,54 %, H 6,37 %, N 8,86 %;

encontrado: C 64,85 %, H 6,55 %, N 8,41 %.

20 EJEMPLO 30

N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-metil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 227-228°C; $[\alpha]_D^{20} -36,75^\circ$; rendimiento 71,06 % de la teoría.



calculado : C 57,74 %, H 4,85 %, N 7,48 %, S 8,56 %;

encontrado: C 57,61 %, H 4,84 %, N 7,49 %, S 8,62 %.

EJEMPLO 31

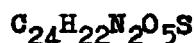
30 Ester terc.butílico de la N-fenacetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-bencil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y éster tero.butilico de la L-tirosina. P.f. 110-120°C (producto bruto); rendimiento 51,5 % de la teoría.

5 Este compuesto se elaboró ulteriormente por agitación durante 1/2 hora con ácido trifluoracético.

N-fenacetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

P.f. 135-140°C (descomposición); $[\alpha]_D^{20}$ -41°; rendimiento 49 % de la teoría.

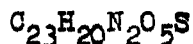


10 calculado : C 63,98 %, H 4,92 %, N 6,22 %, S 7,12 %;
encontrado: C 63,79 %, H 4,82 %, N 6,29 %, S 7,07 %.

EJEMPLO 32

N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

15 a partir de 2-fenil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 135°C (inseguro); rendimiento 41,2 % de la teoría.

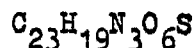


calculado : C 63,29 %, H 4,62 %, N 6,43 %, S 7,34 %;
encontrado: C 63,25 %, H 4,67 %, N 6,37 %, S 7,38 %.

EJEMPLO 33

20 N-benzoilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-(p-nitrofenil)alanina

a partir de 2-fenil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y 4-nitro-L-fenilalanina. P.f. 125°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20}$ -67,3°; rendimiento 60 % de la teoría.



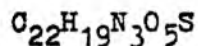
25 calculado : C 59,35 %, H 4,11 %, N 9,03 %, S 6,89 %;
encontrado: C 59,39 %, H 4,36 %, N 9,01 %, S 6,71 %.

EJEMPLO 34

N-nicotinilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

30 a partir de 2-(3-piridil)-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 160°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20}$ -8,35°; rendimiento

to 50 % de la teoría.



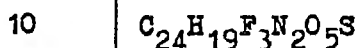
calculado : C 60,40 %, H 4,38 %, N 9,60 %, S 7,33 %;

encontrado: C 60,57 %, H 4,58 %, N 9,75 %, S 7,32 %.

5 EJEMPLO 35

N-(3-trifluormetilbenzoil)dehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-(3-trifluormetilfenil)-4-(2-teniliden)-5(4H) oxazolona y L-tirosina. P.f. 125°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20} -8,9^\circ$; rendimiento 48 % de la teoría.



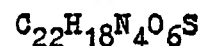
calculado : C 57,14 %, H 3,80 %, F 11,30 %, N 5,55 %, S 6,36 %

encontrado: C 56,95 %, H 3,81 %, F 11,40 %, N 5,45 %, S 6,45 %

EJEMPLO 36

N-nicotinildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-(p-nitrofenil)alanina

15 a partir de 2-(3-piridil)-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y L-4-nitrofenilalanina. P.f. 197°C (descomposición); $[\alpha]_D^{20} -98^\circ$; rendimiento 75 % de la teoría.



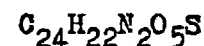
calculado : C 56,64 %, H 3,89 %, N 12,01 %, S 6,87 %;

20 encontrado: C 56,55 %, H 3,91 %, N 12,05 %, S 6,89 %.

EJEMPLO 37

N-benzoil-3-metil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina

25 a partir de 2-fenil-4-(alfa-metil-2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 128°C; $[\alpha]_D^{20} +15,6^\circ$; rendimiento 66,7% de la teoría.



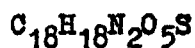
calculado : C 63,98 %, H 4,92 %, N 6,22 %, S 7,12 %;

encontrado: C 64,14 %, H 4,93 %, N 6,34 %, S 7,03 %.

EJEMPLO 38

30 N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-D-tirosina

a partir de 2-metil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y D-tirosi
na. P.f. 221-222°C; $[\alpha]_D^{20} + 36,8^\circ$; rendimiento 51,49 % de la
teoría.

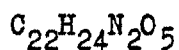


5 calculado : C 57,74 %, H 4,85 %, N 7,48 %, S 8,56 %;
encontrado: C 57,83 %, H 4,89 %, N 7,44 %, S 8,67 %.

EJEMPLO 39

N-benzoilaldehidroisoleucil-L-tirosina

10 a partir de 2-fenil-4-(1-metilpropiliden)-5(4H)-oxazolona y L-
-tirosina. P.f. 107°C; $[\alpha]_D^{20} -12,1^\circ$; rendimiento 31,5 % de
la teoría.

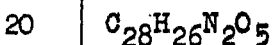


calculado : C 66,65 %, H 6,10 %, N 7,07 %;
encontrado: C 66,57 %, H 6,17 %, N 6,90 %.

15 EJEMPLO 40

N-benzoil-3-metil-3-cinnamenilaldehidroalanil-L-tirosina

a partir de 2-fenil-4-(1-metil-3-fenil-2-propeniliden)-5(4H)-
oxazolona y L-tirosina. P.f. 130°C; $[\alpha]_D^{20} -5,5^\circ$; rendimiento
96 % de la teoría.

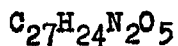


calculado : C 71,47 %, H 5,57 %, N 5,95 %;
encontrado: C 71,60 %, H 5,57 %, N 5,87 %.

EJEMPLO 41

N-cinnamoilaldehidrofenilalanil-L-tirosina

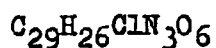
25 a partir de 2-cinnamenil-4-benciliden-5(4H)-oxazolona y L-tiro
sina. P.f. 172-174°C; $[\alpha]_D^{20} -24^\circ$; rendimiento 30 % de la teo
ría.



30 calculado : C 71,94 %, H 5,3 %, N 6,14 %;
encontrado: C 70,85 %, H 5,39 %, N 6,16 %.

EJEMPLO 42N-acetilhidrofenilalanilhidro-(3-clorofenil)alanil-L-tirosina

5 a partir de 2-(1-acetamido-2-feniletilen)-4-(3-clorobenciliden)-5(4H)-oxazolona y L-tirosina. P.f. 191-193°C; $[\alpha]_D^{20}$ -154,3° C (c = 1, dimetilformamida); rendimiento 78,5 % de la teoría.

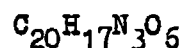


calculado : C 63,56 %, H 4,78 %, Cl 6,47 %, N 7,67 %;

encontrado: C 63,69 %, H 4,76 %, Cl 6,54 %, N 7,70 %.

10 EJEMPLO 43N-acetilhidrofenilalanilhidro-(4-nitrofenil)alanina

se suspenden 4,5 g (0,0119 moles) de 2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-nitrobenciliden)-5(4H)-oxazolona en 60 ml de acetona, se combinan con 31,9 ml de NaOH 1N y se agita 100 minutos a
15 temperatura ambiente. Tras acidificación de la disolución de reacción con 33,5 ml de ClH 1N precipita el producto de reacción analíticamente puro. P.f. 181°C; rendimiento 56,4 % de la teoría.

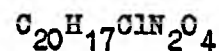


20 calculado : C 60,76 %, H 4,33 %, N 10,63 %;

encontrado: C 60,86 %, H 4,51 %, N 10,46 %.

EJEMPLO 44N-acetilhidrofenilalanilhidro(4-clorofenil)alanina

25 a partir de 2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-clorobenciliden)-5(4H)-oxazolona. P.f. 177°C; rendimiento 60,9 % de la teoría.



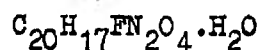
calculado : C 62,42 %, H 4,45 %, N 7,28 %, Cl 9,21 %;

encontrado: C 62,49 %, H 4,47 %, N 7,36 %, Cl 9,24 %.

EJEMPLO 45

30 N-acetilhidrofenilalanilhidro(p-fluorfenil)alanina

a partir de 2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-fluorbenciliden)-5(4H)-oxazolona. P.f. 172°C; rendimiento 65,27 % de la teoría.



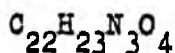
5 calculado : C 62,17 %, H 4,96 %, F 4,92 %, N 7,25 %;

encontrado: C 62,30 %, H 4,94 %, F 4,70 %, N 7,25 %.

EJEMPLO 46

N-acetildehidrofenilalanilaldehído(4-dimetilaminofenil)alanina

10 a partir de 2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(4-dimetilaminobenciliden)-5(4H)-oxazolona. P.f. 153-155°C; rendimiento 36,2 % de la teoría.



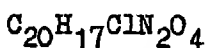
calculado : C 67,16 %, H 5,89 %, N 10,68 %;

encontrado: C 67,03 %, H 6,00 %, N 10,52 %.

15 EJEMPLO 47

N-acetildehidrofenilalanilaldehído(3-clorofenil)alanina

a partir de 2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-4-(3-clorobenciliden)-5(4H)-oxazolona. P.f. 183°C; rendimiento 88,4 % de la teoría.



20 calculado : C 62,42 %, H 4,45 %, Cl 9,21 %, N 7,28 %;

encontrado: C 62,54 %, H 4,45 %, Cl 9,23 %, N 7,18 %.

En los ejemplos siguientes se trabajó en tetrahydrofurano sin NaOH.

EJEMPLO 48

25 Ester metílico de la N-benzaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-fenil-4-(2-tieniliden)-5(4H)-oxazolona y éster metílico de la L-tirosina. P.f. 120°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20} -4,6^\circ$ rendimiento 95 % de la teoría.

30 $C_{24}H_{22}N_2O_5S$

calculado : C 63,98 %, H 4,92 %, N 6,22 %, S 7,12 %;
encontrado: C 63,78 %, H 4,93 %, N 6,07 %, S 7,02 %.

EJEMPLO 49

Ester metílico de la N-acetilhidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

5

a partir de 2-metil-4-(2-teniliden)-5(4H)-oxazolona y éster metílico de la L-tirosina. P.f. 243-245°C; $[\alpha]_D^{20} - 78,1^\circ$ (c=1; dimetilsulfóxido); rendimiento 65 % de la teoría.



10

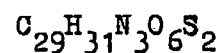
calculado : C 58,75 %, H 5,19 %, N 7,21 %, S 8,26 %;
encontrado: C 58,45 %, H 5,35 %, N 7,17 %, S 8,47 %.

EJEMPLO 50

Ester terc.butílico de la N-acetilhidro-3(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidro-alanil-L-tirosina

15

de forma análoga a la del ejemplo 81 a partir de 2-[1-acetamido-2-(2-tienil)vinil]-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona y éster terc.butílico de la L-tirosina. P.f. 158°C; rendimiento 94 % de la teoría.



20

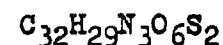
calculado : C 59,88 %, H 5,37 %, N 7,22 %, S 11,03 %;
encontrado: C 60,01 %, H 5,41 %, N 7,15 %, S 11,08 %.

EJEMPLO 51

Ester bencílico de la N-acetilhidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina

25

de forma análoga a la del ejemplo 81 a partir de 2-[1-acetamido-2-(2-tienil)vinil]-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona y éster bencílico de la L-tirosina. P.f. 130°C; rendimiento 83 % de la teoría.



30

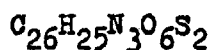
calculado : C 62,42 %, H 4,75 %, N 6,82 %, S 10,42 %;

encontrado: C 62,52 %, H 4,68 %, N 6,83 %, S 10,40 %.

EJEMPLO 52

Ester metílico de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina

5 de forma análoga a la del ejemplo 81 a partir de 2-[1-acetamido-2-(2-tienil)vinil]-4-(2-tieniliden)-5(4H)oxazolona y éster metílico de la L-tirosina. P.f. 155°C; rendimiento 96 % de la teoría.



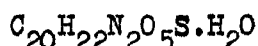
10 calculado : C 57,86 %, H 4,67 %, N 7,79 %, S 11,89 %.

encontrado: C 58,08 %, H 4,79 %, N 7,75 %, S 11,88 %.

EJEMPLO 53

Ester metílico de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-N-metil-L-tirosina

15 a partir de 2-metil-4-(2-tieniliden)-5(4H)oxazolona y éster metílico de la N-metil-L-tirosina. P.f. 102°C; rendimiento 38,9% de la teoría.



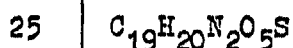
calculado : C 58,38 %, H 5,63 %, N 6,81 %, S 7,79 %;

20 encontrado: C 58,28 %, H 5,59 %, N 6,89 %, S 8,15 %.

EJEMPLO 54

N-acetildehidro-3-(3-tienil)alanil-N-metil-L-tirosina

a partir del compuesto anterior por ecección con NaOH. P.f. 150-170°C; rendimiento 72,6 % de la teoría.



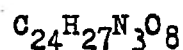
calculado : C 58,75 %, H 5,19 %, N 7,21 %, S 8,25 %;

encontrado: C 58,62 %, H 5,36 %, N 7,08 %, S 8,35 %.

EJEMPLO 55

30 Ester terc.butílico de la N-acetildehidro-3-(3-nitro-4-hidrofénil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-metil-4-(3-nitro-4-acetoxibenciliden)-5(4H)oxazolona y éster terc.butílico de la L-tirosina. P.f. 148-151°C; rendimiento 45,5 % de la teoría.

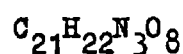


5 calculado : C 59,37 %, H 5,61 %, N 8,66 %;
encontrado: C 59,43 %, H 5,71 %, N 8,54 %.

EJEMPLO 56

N-acetilaldehído-3-(3-nitro-4-hidroxifenil)alanil-L-tirosina

10 a partir del compuesto anterior por agitación con ácido trifluoracético, P.f. 145°C; rendimiento 93 % de la teoría.

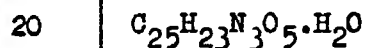


calculado : C 56,76 %, H 4,99 %, N 9,24 %;
encontrado: C 56,88 %, H 5,09 %, N 9,31 %.

EJEMPLO 57

15 Ester metílico de la N-benzoilaldehído-3-(4-piridil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-fenil-4-(4-piridinilmetilen)-5(4H)-oxazolona y éster metílico de la L-tirosina. P.f. 155-160°C; rendimiento 33,7 % de la teoría.

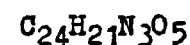


20 calculado : C 66,07 %, H 5,32 %, N 9,25 %;
encontrado: C 66,17 %, H 5,59 %, N 9,25 %.

EJEMPLO 58

N-benzoilaldehído-3-(4-piridil)alanil-L-tirosina

25 a partir del compuesto anterior por cocción con lejía de sosa diluida. P.f. 162-166°C; rendimiento 54,3 % de la teoría.



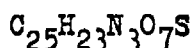
calculado : C 66,81 %, H 4,91 %, N 9,74 %;
encontrado: C 66,63 %, H 5,13 %, N 9,77 %.

EJEMPLO 59

Ester metílico de la N-(4-nitrofenil)acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

P.f. 218-222°C; rendimiento 55,7 % de la teoría.

5



calculado : C 58,93 %, H 4,55 %, N 8,25 %, S 6,29 %;

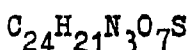
encontrado: C 58,82 %, H 4,55 %, N 8,13 %, S 6,11 %.

EJEMPLO 60

N-(4-nitrofenil)acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

10

a partir del compuesto anterior por cocción con lejía de sosa diluida. P.f. 161-166°C; rendimiento 41,6 % de la teoría.



calculado : C 58,17 %, H 4,27 %, N 8,48 %, S 6,47 %;

encontrado: C 58,26 %, H 4,44 %, N 8,45 %, S 6,63 %.

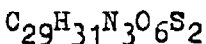
15

EJEMPLO 61

Ester terc.butílico de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina

20

a partir de 2-[1-acetamido-2-(2-tienil)vinil]-4-(2-tieniliden)-5(4H)oxazolona y éster terc.butílico de la L-tirosina. P.f. 158°C (descomposición); rendimiento 94 % de la teoría.



calculado : C 59,88 %, H 5,37 %, N 7,22 %, S 11,03 %;

encontrado: C 60,01 %, H 5,41 %, N 7,15 %, S 11,08 %.

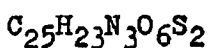
EJEMPLO 62

25

N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-(2-tienil)dehidroalanil-L-tirosina

a partir del compuesto anterior por transposición con ácido acético/HCl. P.f. 189°C (descomposición); rendimiento 88 % de la teoría.

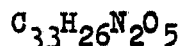
30



calculado : C 57,13 %, H 4,91 %, N 7,99 %, S 12,20 %;
encontrado: C 56,90 %, H 4,63 %, N 7,92 %, S 12,04 %.

EJEMPLO 63

5 Ester metílico de la N-benzoildehidroisoleucil-L-tirosina
a partir de 2-fenil-4-(1-metilpropiliden)-5(4H)-oxazolona y éster metílico de la tirosina. P.f. 163-165°C; rendimiento 35,5% de la teoría.

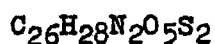


10 calculado : C 67,30 %, H 6,38 %, N 6,83 %;
encontrado: C 67,23 %, H 6,35 %, N 6,82 %.

EJEMPLO 64

Ester terc.butílico de la N-(2-tienil)acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

15 a partir de 2-(2-tienilmetil)-4-(2-tieniliden)-5(4H)oxazolona y del éster butílico de la L-tirosina. P.f. 105°C; rendimiento 85 % de la teoría.



20 calculado : C 60,91 %, H 5,50 %, N 5,47 %, S 12,51 %;
encontrado: C 61,02 %, H 5,57 %, N 5,60 %, S 12,36 %.

EJEMPLO 65

N-(2-tienil)acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

a partir del compuesto anterior por transposición con ácido acético/ácido clorhídrico. P.f. 110°C; rendimiento 95 % de la teoría.

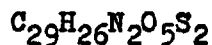


25 calculado : C 57,88 %, H 4,41 %; N 6,14 %, S 14,05 %;
encontrado: C 57,64 %, H 4,52 %, N 6,06 %, S 13,90 %.

EJEMPLO 66

30 Ester bencílico de la N-(2-tienil)acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

a partir de 2-(2-tienilmetil)-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona y éster bencílico de la L-tirosina. P.f. 95°C; rendimiento 83 % de la teoría.

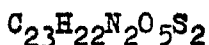


5 calculado : C 63,71 %, H 4,79 %, N 5,13 %, S 11,74 %;
encontrado: C 63,85 %, H 4,80 %, N 5,06 %, S 11,69 %.

EJEMPLO 67

Ester metílico de la N-(2-tienil)acetilaldehído-3-(2-tienil)-alanil-L-tirosina

10 a partir de 2-(2-tienilmetil)-4-(2-teniliden)-5(4H)oxazolona y éster metílico de la L-tirosina. P.f. 200°C (descomposición); rendimiento 80 % de la teoría.

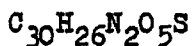


15 calculado : C 58,70 %, H 4,71 %, N 5,95 %, S 13,63 %;
encontrado: C 58,79 %, H 4,76 %, N 5,95 %, S 13,50 %.

EJEMPLO 68

Ester bencílico de la N-benzaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina

20 formado a partir del ácido y alcohol bencílico por calentamiento durante 1/2 hora a 80°C en presencia de ácido clorhídrico. P.f. 95°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20}$ -2,0°; rendimiento 79 % de la teoría.



25 calculado : C 68,42 %, H 4,98 %, N 5,32 %, S 6,09 %;
encontrado: C 68,42 %, H 4,96 %, N 5,30 %, S 6,02 %.

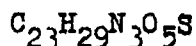
Las sales siguientes se obtienen a partir de los dehidroaminoácidos por reposo con el triple de la cantidad de amina, dilución con metanol y evaporación a sequedad.

EJEMPLO 69

30 Sal de la N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina con

piperidina

P.f. 184-186°C; rendimiento 58,80 % de la teoría.



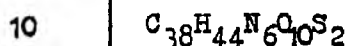
calculado : C 60,11 %, H 6,36 %, N 9,14 %, S 6,98 %;

5 encontrado: C 60,29 %, H 6,27 %, N 9,33 %, S 7,17 %.

EJEMPLO 70

Sal de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina con etilendiamina

P.f. 148-158°C, rendimiento 98,9 % de la teoría.



calculado : C 56,42 %, H 5,48 %, N 10,39 %, S 7,93 %;

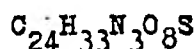
encontrado: C 56,38 %, H 5,64 %, N 10,26 %, S 7,81 %.

EJEMPLO 71

Sal de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina con trietanolamina

15

P.f. 125-130°C; rendimiento 84,1 % de la teoría.



calculado : C 55,05 %, H 6,35 %, N 8,03 %, S 6,12 %;

encontrado: C 54,77 %, H 6,30 %, N 7,93 %, S 6,00 %.

20

EJEMPLO 72

Sal de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina con DL-cavanina

P.f. 165-173°C; rendimiento 90,9 % de la teoría.



25

calculado : C 50,17 %, H 5,49 %, N 15,27 %, S 5,81 %;

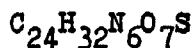
encontrado: C 50,02 %, H 5,62 %, N 15,35 %, S 5,67 %.

EJEMPLO 73

Sal de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina con L-arginina

30

P.f. 125-140°C; rendimiento 79,3 % de la teoría.



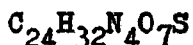
calculado : C 52,54 %, H 5,88 %, N 15,32 %, S 5,85 %;

encontrado: C 52,44 %, H 6,00 %, N 15,31 %, S 5,10 %.

EJEMPLO 74

5 Sal de la N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina con L-lisina

P.f. 174-182°C; rendimiento 96,1 % de la teoría.



calculado : C 55,37 %, H 6,20 %, N 10,76 %, S 6,16 %;

10 encontrado: C 55,22 %, H 6,41 %, N 10,87 %, S 6,04 %.

Las amidas siguientes se prepararon a partir del éster metílico de la N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina (en los ejemplos siguientes denominada A) por reposo en mezcla con las aminas correspondientes (1 mol de éster por cada 8 moles de amina) en metanol o tetrahidrofurano y elaboración por evaporación y purificación en gel de sílice (tiempo de reacción 3 a 340 horas).

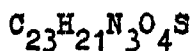
15

EJEMPLO 75

N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinamida

20 a partir de A y amoniaco

P.f. 210°C; $[\alpha]_D^{20}$ -62,0°; rendimiento 86 % de la teoría.



calculado : C 63,43 %, H 4,86 %, N 9,65 %, S 7,36 %;

encontrado: C 63,25 %, H 4,96 %, N 9,59 %, S 7,38 %.

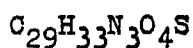
25 EJEMPLO 76

N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-N'-hexilamida

a partir de A de la n.hexilamina

P.f. 115°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20}$ -63,4°; rendimiento 80 % de la teoría.

30



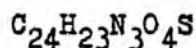
calculado : C 67,03 %, H 6,40 %, N 8,09 %, S 6,17 %;

encontrado: C 67,22 %, H 6,51 %, N 8,19 %, S 6,08 %.

EJEMPLO 77

N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosina-N'-metilamida

5 a partir de A y de la metilamina (disolución acuosa). P.f. 145°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20}$ -61,7°; rendimiento 90,2 % de la teoría.



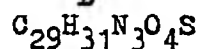
calculado : C 64,12 %, H 5,16 %, N 9,35 %, S 7,13 %;

10 encontrado: C 64,04 %, H 4,99 %, N 9,42 %, S 7,07 %.

EJEMPLO 78

N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-N'-ciclohexilamida

15 a partir de A y de ciclohexilamina. P.f. 110°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20}$ -50,9°; rendimiento 44 % de la teoría.



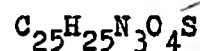
calculado : C 67,29 %, H 6,04 %, N 8,12 %, S 6,19 %;

encontrado: C 67,38 %, H 6,33 %, N 8,09 %, S 5,88 %.

EJEMPLO 79

20 N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-N'.N'-dimetilamida

a partir de A y de dimetilamina (disolución acuosa). P.f. 130°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20}$ -2,2°; rendimiento 13 % de la teoría.



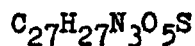
25 calculado : C 64,77 %, H 5,44 %, N 9,06 %, S 6,92 %;

encontrado: C 64,64 %, H 5,41 %, N 9,06 %, S 6,77 %.

EJEMPLO 80

N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinmorfolida

30 a partir de A y de morfolina. P.f. 120°C (inseguro); $[\alpha]_D^{20}$ -0,7°; rendimiento 22 % de la teoría.



calculado : C 64,14 %, H 4,38 %, N 8,32 %, S 6,34 %;

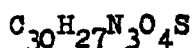
encontrado: C 63,92 %, H 5,53 %, N 8,27 %, S 6,09 %.

EJEMPLO 81

5 N-benzaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-N'-bencilamida

a partir de A y de bencilamina. P.f. 133°C; $[\alpha]_D^{20}$ -69,83°C;

rendimiento 68 % de la teoría.



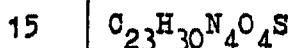
calculado : C 63,55 %; H 5,18 %, N 7,99 %, S 6,10 %;

10 encontrado: C 63,65 %, H 5,25 %, N 8,13 %, S 6,03 %.

EJEMPLO 82

N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-2-dimetilaminopropilamida

P.f. 177-179°C (descomposición); rendimiento 63 % de la teoría.



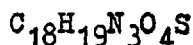
calculado : C 60,24 %, H 6,59 %, N 12,22 %, S 6,99 %;

encontrado: C 60,39 %, H 6,75 %, N 12,40 %, S 6,89 %.

EJEMPLO 83

N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinamida

20 P.f. 147°C; rendimiento 79 % de la teoría.



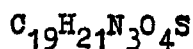
calculado : C 57,89 %, H 5,13 %, N 11,25 %, S 8,59 %;

encontrado: C 57,75 %, H 5,20 %, N 11,09 %, S 8,53 %.

EJEMPLO 84

25 N-acetilaldehído-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinmetilamida

P.f. 225°C; rendimiento 50 % de la teoría.



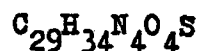
calculado : C 58,90 %, H 5,46 %, N 10,85 %, S 8,27 %;

encontrado: C 58,90 %, H 5,47 %, N 10,85 %, S 8,30 %.

EJEMPLO 85

N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-6-aminohexilamida

P.f. 122°C; rendimiento 51,4 % de la teoría.



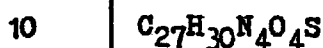
5 calculado : C 65,14 %, H 6,41 %, N 10,48 %, S 6,00 %;

encontrado: C 65,04 %, H 6,42 %, N 10,45 %, S 6,10 %.

EJEMPLO 86

N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosin-4-aminobutilamida

P.f. 126°C; rendimiento 70 % de la teoría.



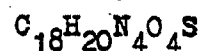
calculado : C 64,00 %, H 5,96 %, N 11,06 %, S 6,32 %;

encontrado: C 64,28 %, H 5,98 %, N 10,84 %, S 6,19 %.

EJEMPLO 87

N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinhidrazida

15 P.f. 240°C (descomposición); rendimiento 35,3 % de la teoría.



calculado : C 55,66 %, H 5,19 %, N 14,42 %, S 8,25 %;

encontrado: C 55,58 %, H 5,28 %, N 14,56 %, S 8,34 %.

EJEMPLO 88

20 N-benzoildehidro-3-(2-tienil)alanil-L-tirosinhidrazida

P.f. 135°C; rendimiento 82,2 % de la teoría.



calculado : C 61,32 %, H 4,92 %, N 12,44 %, S 7,11 %;

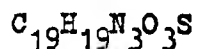
encontrado: C 61,12 %, H 5,02 %, N 12,38 %, S 7,26 %.

25 En caso de que emplee en lugar del hidróxido de sodio una amina correspondiente, se forman a partir de los correspondientes 5(4H)-oxazolonas los siguientes compuestos:

EJEMPLO 89

N-acetildehidrofenilalanil-3-(2-tienil)dehidroalaninmetilamida

30 P.f. 226°C; rendimiento 89 % de la teoría.



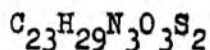
calculado : C 61,77 %, H 5,18 %, N 11,37 %, S 8,68 %;

encontrado: C 61,65 %, H 5,25 %, N 11,6 %, S 8,63 %.

EJEMPLO 90

5 N-acetildehidro-3-(2-tienil)alanil-3-metil-3-(2-tienil)dehidroalaninhexilamida

P.f. 110°C; rendimiento 90 % de la teoría.



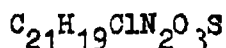
calculado : C 60,10 %, H 6,36 %, N 9,14 %, S 13,96 %;

10 encontrado: C 60,20 %, H 6,56 %, N 9,26 %, S 13,91 %.

EJEMPLO 91

Ester tiometílico de la N-acetildehidrofenilalanin-3-(3-cloro-fenil)dehidroalanina

15 a partir de 4-(3-clorobenciliden)-2-(1-acetamido-2-fenilvinil)-5(4H)-oxazolona y metilmercaptan durante una semana en la botella de presión. P.f. 166-167°C; rendimiento 39 % de la teoría.

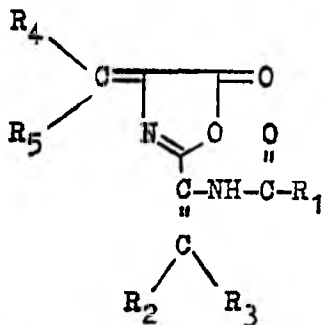


calculado : C 60,79 %, H 4,61 %, Cl 8,54 %, N 6,75 %, S 7,73 %;

20 encontrado: C 60,74 %, H 4,48 %, Cl 8,58 %, N 6,82 %, S 7,80 %.

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

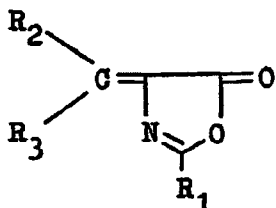
alquilamino en caso dado sustituido, un grupo arilamino en caso dado sustituido, un grupo aralquilamino en caso dado sustituido, un heterociclo que contiene nitrógeno en caso dado sustituido con cinco a seis núcleos en el anillo, en el que puede estar presente otro heteroátomo, un grupo aralcoxi en caso dado sustituido, un grupo alcoxi en caso dado sustituido, un grupo ariloxi en caso dado sustituido, un grupo alquiltio en caso dado sustituido o un grupo hidrazino en caso dado sustituido; m y n significan respectivamente las cifras 0 ó 1 con la condición de que ambas cifras no pueden ser 0 a la vez, y donde -en caso de que R₁ signifique un grupo metilo, R₂ un átomo de hidrógeno, R₃ un grupo fenilo, m sea 0, R₅ un átomo de hidrógeno, R₆ un grupo hidroxilo, R₈ un átomo de hidrógeno y n sea 1- R₇ no puede ser un resto 4-hidroxi-bencilo, y sus sales fisiológicamente aceptables, caracterizado porque para la obtención de a) compuestos de fórmula (I), en la que los restos R₁; R₂; R₃; R₄ y R₅ tienen el significado anteriormente indicado y n significa 0 así como m significa 1, se hidrolizan oxazolonas de fórmula general:



en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados anteriormente indicados, según métodos en si conocidos; b) respectivamente porque para la obtención de compuestos de fórmula general (I), en la que R₁; R₂; R₃; R₆; R₇; R₈; R₉ tienen los significados

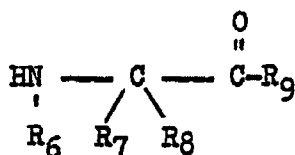
dos anteriormente indicados, n significa 1 y m significa 0, se hacen reaccionar oxazolonas de fórmula general:

5



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados anteriormente indicados, con compuestos de fórmula general:

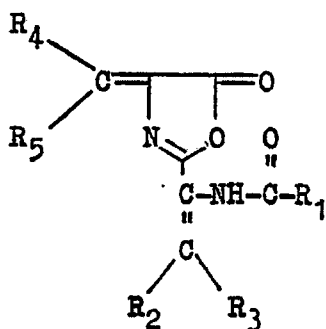
10



15

en la que R₆, R₇, R₈ y R₉ tienen el significado anteriormente indicado; c) respectivamente porque para la obtención de compuestos de fórmula general (I), en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ tienen los significados anteriormente indicados y tanto m cuanto n significan 1, se hacen reaccionar oxazolonas de fórmula general

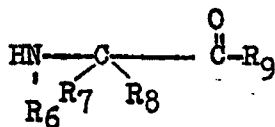
20



25

en la que los restos R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados anteriormente indicados, con compuestos de fórmula general

~~30~~ ~~ral~~



5 en la que R₆, R₇, R₈ y R₉ tienen los significados anteriormente indicados. Los productos finales obtenidos según las variantes del procedimiento a), b) ó c), en caso dado se aíslan y estos en caso dado se transforman con bases orgánicas ó inorgánicas en sales fisiológicamente aceptables.

2ª.- Procedimiento para la obtención de dehidrooligopéptidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 59 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

TROPONWERKE GmbH & Co.KG.

J. M. GARCÍA SÁNCHEZ
p. p. Firmado. J. Suarez Diaz

