

- 5 OCT. 1978

ES

17	467050
22	FECHA DE PRESENTACION
	16-2-78

A1



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

10	11	12	
INDICACIONES:	NUMERO	FECHA	
		PAIS	
	657.792	13-2-76	EE. UU.
	698.432	21-6-76	" "
	751.851	22-12-76	" "

13	14	15
FECHA DE PUBLICIDAD	CLASIFICACION INTERNACIONAL	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	No. 455.803

16 TITULO DE LA INVENCION

VI PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROLINA Y COMPUESTOS "TES".

17 SOLICITANTE (S)

E.R. SQUIBB & SONS, INC. (Case I.-657.792 S- Div. I.)

18 DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, Nueva Jersey, 08540, Estados Unidos de América.

19 INVENTOR (ES)

Higuel Angel Ondetti y David W. Cushman.

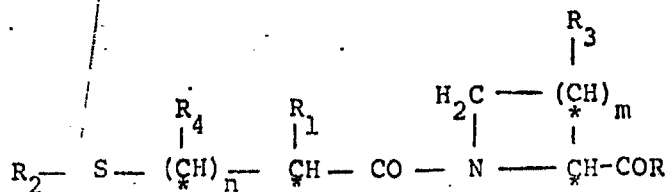
20 TITULAR (ES)

21 REPRESENTANTE

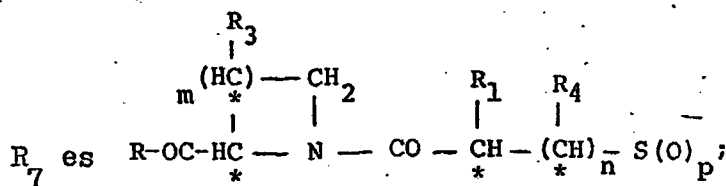
DON ALBERGO DE ELGABURU MARQUEZ (P.- 68.CC3)

POOR
QUALITY

Este invento se refiere a nuevos derivados de pro-
lina y compuestos afines que tienen la fórmula general.
(I)



en la que R es hidroxilo, NH₂ o alcoxi inferior; R₁ y R₄ cada uno es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo o fenil-alcoholo inferior; R₂ es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente de fenilo es halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, fenil-alcoholo inferior, difenil-alcoholo inferior, trifenil-alcoholo inferior, alcoholo inferior-tiomético, fenil-alcoholo inferior-tiomético, alcanilo inferior-amidomético, R₅-C(=O)-, R₅-M-C(=O)-, R₅-NH-C(=O)-, R₆-S- ó R₇; R₃ es hidrógeno, hidroxilo o alcoholo inferior; R₅ es alcoholo inferior, fenilo o fenil-alcoholo inferior; R₆ es alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido, (en el que el sustituyente de fenilo es halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior), hidroxilo-alcoholo inferior o amino(carboxi)-alcoholo inferior;



M es 0 o S;

m es 1 a 3;

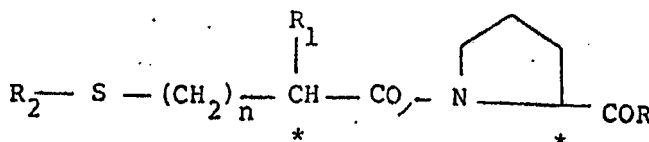
n y p cada uno es 0 a 2, y a procedimientos para prepararlos.

Los asteriscos indican átomos de carbono asimétricos. Cada uno de los carbonos que lleva un sustituyente R_1 , R_3 y R_4 es asimétrico cuando ese sustituyente es diferente de hidrógeno.

El invento en sus aspectos amplios incluye prolina y derivados afines que tienen la fórmula I anterior. Dentro de este amplio grupo, debido a sus propiedades, se prefieren ciertos subgrupos sobre otros.

Ampliamente preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en los que R es hidroxilo o alcoxi inferior; R_1 es hidrógeno o alcoholilo inferior; R_2 es hidrógeno, R_5 -CO-, R_6 -S-, o R_7 ; R_3 y R_4 cada uno es hidrógeno; R_5 es alcoholilo inferior, especialmente metilo o fenilo; R_6 es alcoholilo inferior, especialmente metilo o etilo; m es 2, n es 0, 1 ó 2, especialmente 1; y R_7 en la que R, R_1 , R_3 , R_4 , m y n tienen las mismas preferencias que antes y p es 0.

Especialmente preferidos son aquellos compuestos que tienen la fórmula II



en la que R es hidróxilo o alcoxi inferior;

R_1 es hidrógeno o alcoholilo inferior;

R_2 es hidrógeno, R_5 -CO-, R_6 -S- OR₇;

R_5 es alcoholilo inferior o fenilo, especialmente el primero;

R_6 es alcoholilo inferior;

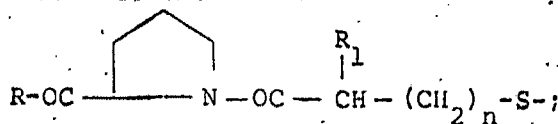
y n es 0, 1 ó 2.

Dentro del grupo de compuestos representados por

la fórmula II, los siguientes son todavía subgrupos más preferidos en el orden (a a r) de aumentar la preferencia a los compuestos que son realizaciones especialmente preferidas:

- 5 a) R es hidroxil
 b) n es 1
 c) R₂ es hidrógeno o alcanilo inferior
 d) R₂ es hidrógeno
 e) R₂ es acetilo
 10 f) R₁ es hidrógeno o alcoholo inferior
 g) R₁ es hidrógeno o metilo
 h) R es hidroxil, R₁ es hidrógeno o metilo
 i) R es hidroxil, R₁ es hidrógeno o metilo, R₂ es hidrógeno o acetilo y n es 0, 1 ó 2.
 15 j) R es hidroxil, R₁ y R₂ cada uno es hidrógeno y n es 0
 k) R es hidroxil, R₁ es hidrógeno, R₂ es acetilo y n es 1
 l) R es hidroxil, R₁ es metilo, R₂ es acetilo y n es 1
 20 m) R es hidroxil, R₁ y R₂ cada uno es hidrógeno y n es 1
 n) R es hidroxil, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno y n es 1
 25 o) R es hidroxil, R₁ es hidrógeno, R₂ es alcoholo inferior y n es 1

p) R₂ es



1 cada R es hidroxilo; R₁ es hidrógeno o alcohol inferior, especialmente hidrógeno o metilo; y n es 0 a 2, especialmente 1.

q) R₂ es R₅- $\overset{\text{M}}{\text{C}}$ - en la que M es O ó S.

5 r) R₂ es R₅- $\overset{\text{M}}{\text{NH-C}}$ - en la que M es O ó S, preferiblemente S.

Se apreciará que las combinaciones de los anteriores, cuando son aplicables, están entre los grupos preferidos.

10 Los esteroisómeros en los cuales la prolina esté en la forma I son especialmente preferidos.

Los grupos alcohol inferior representados por cualquiera de las variables incluyen radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada desde metilo a heptilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, d-butilo, pentilo, isopentilo y similares. Los grupos alcoxi inferiores son de la misma clase teniendo de 1 a 7 carbonos unidos a oxígeno, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, d-butoxi y similares.

20 Se prefieren los miembros de C₁-C₄, especialmente miembros de C₁ y C₂, de ambos tipos. El fenilmetilo es el grupo fenil-alcohol inferior preferido.

25 Los grupos alcanilo inferior son aquellos que tienen los radicales acilo de los ácidos grasos inferiores (C₂-C₇), por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y similares. De forma similar, se prefieren aquellos grupos alcanilo inferior que tienen hasta 4 carbonos y especialmente acetilo.

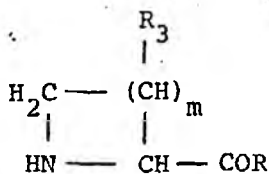
30 Los cuatro halógenos comunes están incluidos por el término "halógeno" pero se prefieren cloro y bromo. Los

1 grupos fenilo sustituidos llevan preferiblemente el susti-
 2 tuyente en la posición 4 del anillo. Los grupos hidroxi-al-
 3 cohilo inferior tienen un grupo hidroxí o una cadena alco-
 4 hilo similar a las antes descritas, preferiblemente en el
 5 carbono terminal, por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxieti-
 6 lo, etc. Los grupos amino(carboxi)alcohilo inferior tienen
 7 un amino y un carboxi sobre un grupo alcohilo inferior tal
 8 como los descritos antes, preferiblemente ambos en un car-
 9 bono, por ejemplo, en el carbono terminal como en el grupo
 10 2-amino-2-carboxietilo preferido.

Los productos de fórmula I y los subgrupos preferi-
 dos pueden producirse por varios métodos de síntesis.

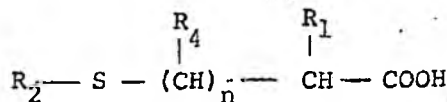
En general, los productos de este invento se produ-
 cen acilando un compuesto de la fórmula

(III).



con un ácido de la fórmula

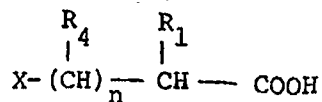
(IV)



o su equivalente químico.

Así, el producto final puede producirse no solamen-
 te por acilación directa con un ácido de fórmula IV sino
 también por productos intermedios tales como (a) ácidos
 ω -haloalcanoicos de la fórmula

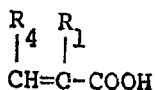
(V)



en la que X es bromo, cloro o yodo, (b) un ácido tosiloxialcanoico, es decir, X en la fórmula V es tosiloxi

($\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{O}-$) o (c) un ácido acrílico sustituido de la fórmula

(VI)



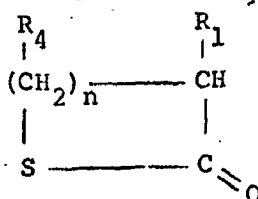
El producto de esta acilación se somete a continuación a desplazamiento o adición con el anión de un tiol o tioácido de la fórmula.

(VII)



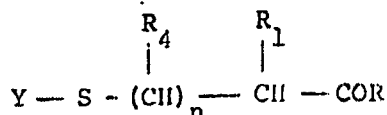
La acilación puede también efectuarse con una tiolactona de la fórmula


(VIII)



1 en la que n es 1 ó 2, o un ácido mercaptoalcanoico de la
fórmula

(IX)



en la que Y es R₂ o, además, si se desea un producto de
fórmula I en la que R₂ es hidrógeno, entonces Y puede ser
10 también un grupo protector tal como (a) $\overset{\text{CH}_3}{\text{R}_3} \text{O} - \overset{\text{R}_4}{\text{O}} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$,
(b) , (c) CH₃CONHCH₂, (d) R-O-C- $\overset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{C}}} - (\text{CH}_2)_n - \text{S} -$ u
otro grupo protector de azufre. La "desprotección" puede
efectuarse por medios convencionales tales como tratamien-
to con ácido trifluoroacético caliente, ácido trifluorome-
15 tanosulfónico frío, acetato mercurico, sodio en amoniaco
líquido, zinc y ácido clorhídrico o similares. Para una
revisión de estos métodos véase Methoden der Organischen
Chemie (Houben-Weyl), vol. XV, parte I, página 736 y si-
guientes (1974).

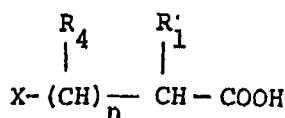
20 Cuando se emplea el ácido de fórmula IV como agen-
te de acilación, la acilación puede efectuarse en presen-
cia de un agente de copulación como dicitclohexildicarbodi-
mida o similares, o el ácido puede activarse por formación
de su anhídrido mixto, anhídrido simétrico, cloruro de áci-
do, éster de ácido o empleo del reactivo K de Woodward,
25 N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína o similares.
Para una revisión de los métodos de acilación véase Methoden
der Organischen Chemie (Houben-Weyl), vol XV, parte II,
página 1 y siguientes (1974).

30 Los compuestos de fórmula III incluyen, por ejem-

1 plo prolina, hidroxiprolina, 4-metilprolina, ácido piperó-
 2 lico, ácido 5-hidroxipiperólico, ácido azetidín-2-carboxí-
 3 lico, sus ésteres de alcohol inferior y similares. La aci-
 4 lación de dichos compuestos se describe con mayor detalle
 5 a continuación.

De acuerdo con un método preferido para producir
 compuestos de fórmula I, especialmente en los que R_2 es
 R_5 -CO-, se une un ácido o éster de fórmula III con un ácido
 haloalcanoico de la fórmula

(V)

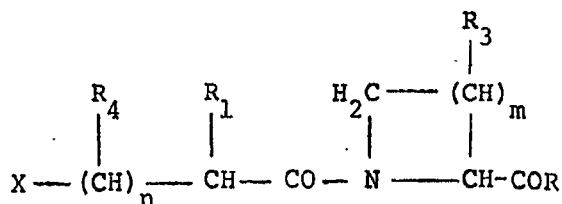


en la que X es halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

15 Esto puede efectuarse por uno de los procedimientos conoci-
 dos en los que el ácido IV se activa, antes de la reacción
 con el ácido III, implicando la formación de un anhídrido
 mixto, anhídrido simétrico, cloruro de ácido, éster activo
 o empleo del reactivo K de Woodward, EEDQ (N-etoxicarbonil-
 20 -2-etoxi-1,2-dihidroxiquinoleína) o similares.

El producto de esta reacción es un compuesto de
 la fórmula

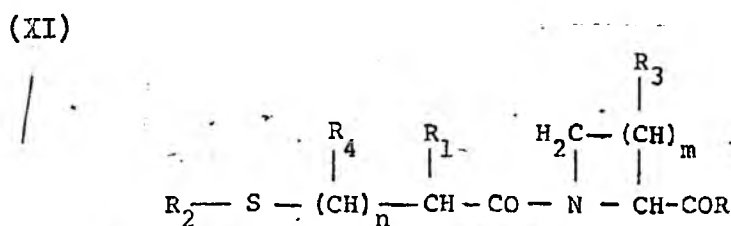
(X)



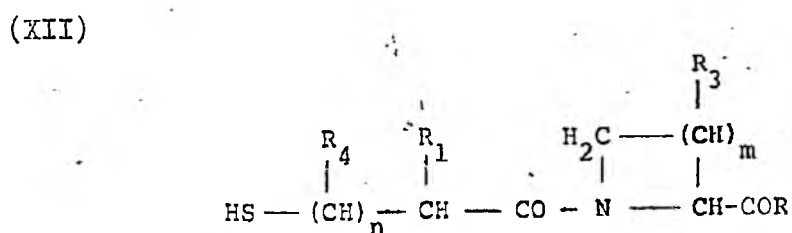
El producto de fórmula X se somete a una reacción de desplazamiento con el anión de un tioácido de la fórmula



proporcionando un producto de la fórmula



Cuando R_2 es R_5CO , este producto puede convertirse en el producto

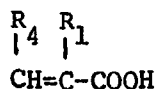


por amonolisis. Cuando R_2 es un grupo protector, a continuación el compuesto de fórmula XII puede obtenerse por "desprotección" como se ha descrito antes. Cuando R es un grupo éster (es decir, R es alcoxi inferior), los grupos éster pueden separarse, por ejemplo, cuando R es terc-butoxi o terc-amiloxi, por tratamiento del éster de fórmula XI o XII con ácido trifluoroacético y anisol dando el ácido libre correspondiente. Cuando están presentes otros grupos alcoxi, la hidrólisis alcalina proporcionará el ácido correspondiente.

Una variación de este procedimiento implica el empleo de un ácido acrílico de la fórmula

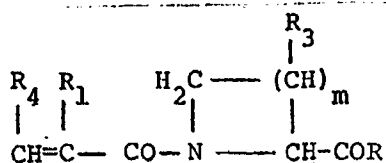


POOR
QUALITY



como material de partida. Este ácido acrílico se convierte primero en la forma de haluro de ácido haciéndolo luego reaccionar con un compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de la fórmula

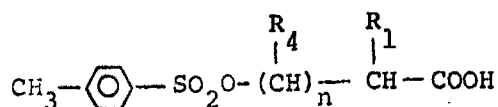
(XIII)



y este producto intermedio se somete a la reacción de adición con el tiol o tioácido VII como se ha descrito antes.

Un ácido tosiloxialcanoico de la fórmula

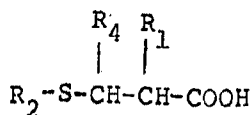
(XIV)



puede también emplearse como agente para acilar el ácido de fórmula III, a continuación el producto de acilación se somete a la reacción de desplazamiento, etc, como se ha descrito antes.

El ácido acrílico de fórmula VI puede prepararse alternativamente haciendo reaccionar primero con el tioácido de fórmula VII para obtener un producto de la fórmula

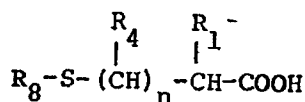
(XV)



1 que se convierte en su haluro de ácido, por ejemplo con
 cloruro de tionilo, uniéndolo luego al compuesto de fórmula
 III y se sigue a continuación la misma secuencia que antes.

5 El ácido o éster de fórmula III puede también aci-
 larse con una forma "protegida" de un ácido ω -mercaptoalca-
 noico de la fórmula.

(XVI)



10 en la que R_8 es el grupo "protector". Dichos grupos "pro-
 tectores" pueden tomar la forma antes descrita.

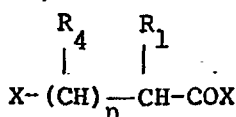
15 Después de la acilación, el producto puede ser
 "desprotegido" por uno de los métodos conocidos antes cita-
 dos.

Todavía otro agente de acilación puede tomar la for-
 ma de una tiolactona, por ejemplo, β -propiotiolactona,
 α -metil- β -propiotiolactona o similares.

20 Los detalles adicionales de los modos preferidos
 de producir compuestos de este invento pueden encontrarse
 en la parte siguiente y en los ejemplos específicos.

De acuerdo con una modificación particularmente
 preferida, el ácido o éster de fórmula III se acila con un
 haluro de haloalcenoilo de la fórmula

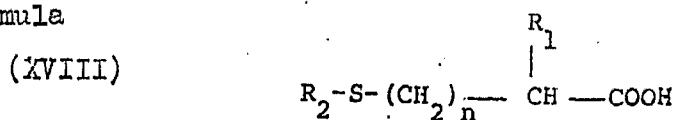
25 (XVII)



30 en la que cada X es independientemente un halógeno, prefe-
 riblemente cloro o bromo, R_1 es hidrógeno, alcohol inferior

1 o fenilo-alcoholo inferior y n es 0, 1 ó 2. Esta reacción
 se efectúa en un medio alcalino, por ejemplo solución de
 hidróxido de metal alcalino diluida, solución de bicarbona
 5 to de metal alcalino o carbonato de metal alcalino a una
 temperatura reducida, por ejemplo aproximadamente 0° a
 15°C. El producto de reacción se somete a desplazamiento
 con el anión del tiol o tioácido de la fórmula VII ante-
 rior, también en medio alcalino, preferiblemente solución
 de carbonato de metal alcalino, y luego se trata de modo
 10 conveniente. El producto de esta reacción, en la que R₂ de
 fórmula I es R₅-CO, se convierte en el producto en el que
 R₂ es hidrógeno por amonólisis, por ejemplo, solución de
 amoníaco alcohólico o de hidróxido de amonio concentrado,
 o hidrólisis alcalina, por ejemplo con hidróxido de metal
 15 acuoso. Cuando se emplea un ácido de fórmula III como ma-
 terial de partida, el producto final obtenido como ácido
 carboxílico libre puede convertirse a continuación en su
 éster, por ejemplo por esterificación con un diazoalcano,
 como diazometano, 1-alcohol-3-p-tolil-triazeno, como 1-n-
 20 -butil-3-p-tolil-triazeno o similares. El tratamiento de
 un éster, preferiblemente el éster metílico, con una solu-
 ción de amoníaco alcohólica convierte el ácido libre en
 amida, es decir, R es NH₂.

De acuerdo con otra variación, un éster, preferi-
 25 blemente el éster t-butílico, de fórmula III, en un medio
 anhidro tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano
 o similares, se trata con un ácido tioalcanoico de la fór-
 mula

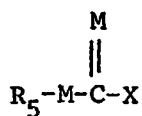


1 en presencia de dicitclohexilcarboddimida, N,N'-carbonil-
 bisimidazol, etoxiacetileno, difenilfosforil-azida o agen-
 tes de copulación similares a una temperatura en el inter-
 valo de aproximadamente 0 a 10°C. El grupo éster (R) puede
 5 entonces eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con ácido
 trifluoroacético y anisol a aproximadamente la temperatura
 ambiente.

Cuando un éster de fórmula III (por ejemplo, R es
 alcoxi inferior, especialmente t-butoxi) se acila con una
 10 tiolactona, por ejemplo, β -propiotiolactona, α -metil-
 β -propiotiolactona o similares, la reacción puede efec-
 tuarse en un disolvente anhidro como tetrahidrofurano,
 dioxano, cloruro de metileno o similares desde aproxima-
 damente 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente.
 15 El grupo éster puede separarse con el anisol y el ácido
 trifluoroacético como se ha descrito antes.

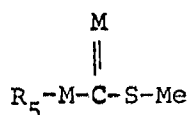
De forma similar, cuando R₂ es R₅-M-C^M, los produc-
 tos de fórmula I que tienen este sustituyente se forman
 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII con el com-
 20 puesto halogenado

(XIX)



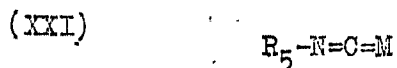
25 o haciendo reaccionar alternativamente un compuesto de fór-
 mula X con una sal de metal alcalino o una sal de metal
 alcalino-térreo de la fórmula

(XX)

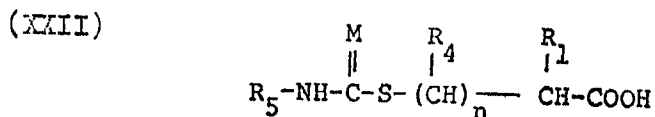


1 en la que Me representa el metal alcalino o el metal alcalinotérreo.

5 Cuando R_2 es $R_5-\overset{\overset{M}{||}}{N}-C-$, los productos de fórmula I que tiene este sustituyente se producen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII con el isocianato o isotiocianato apropiadamente sustituido de la fórmula



10 Alternativamente, los mismos productos pueden producirse uniendo un ácido de la fórmula

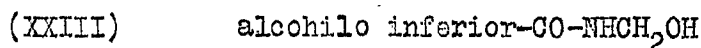


con un aminoácido de fórmula III.

15 Los compuestos de fórmula I, en los que R_2 es alcohol inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilo-alcohol inferior, trifenilo-alcohol inferior, alcohol inferior-tiometilo o fenilo-alcohol inferior-tiometilo se producen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII con el haluro correspondiente R_2X o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X con el tiol correspondiente R_2SH de la misma forma que se ha descrito antes.

20

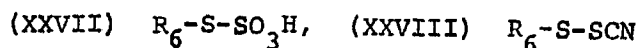
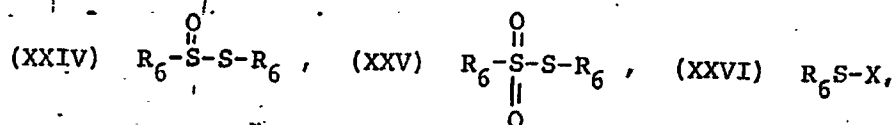
25 Cuando R_2 es alcanoilamidometilo inferior, el producto de fórmula I se produce condensando un compuesto de fórmula XII con el hidroximetil-alcanoilamida inferior correspondiente de la fórmula.



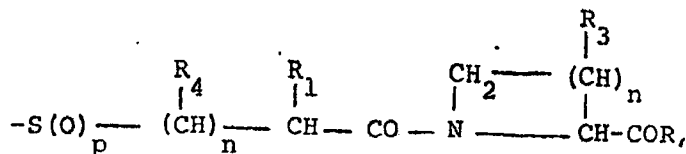
en presencia de un catalizador ácido como el ácido trifluoroacético.

30 Los productos de fórmula I en los que R_2 es R_6-S

1 pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos
 para la síntesis de disulfuros mixtos, por ejemplo, por
 reacción de un compuesto de fórmula (II) con un tiosulfina
 to (XXIV), tiosulfonato (XXV), haluro de sulfenilo (XXVI),
 5 tiosulfato (XXVII), o tiocianato de sulfenilo (XXVIII).



10 En el caso particular en el que R_7 es



15 R, R_1, R_3 y R_4 son iguales que los sustituyentes correspondientes de la fórmula I y p es 0, los disulfuros simétricos pueden obtenerse por oxidación directa de un compuesto de fórmula XII con yodo. Cuando p es 1 ó 2, dichos productos se obtienen por la oxidación en etapas del compuesto correspondiente en el que p es 0. Los disulfuros mixtos se obtienen por la modificación mostrada en los ejemplos.

20 Los productos de fórmula I tienen uno o más carbonos asimétricos. Cuando R_1, R_3 o R_4 es distinto de hidrógeno el carbono al que está unido es asimétrico. Estos átomos de carbono están indicados por un asterisco en la fórmula I. Por consiguiente los compuestos existen en formas estereoisómeras o en sus mezclas racémicas. Todos estos están dentro del alcance del invento. La síntesis antes descrita
 25 puede utilizar el racemato o uno de los enantiómeros como
 30

1 material de partida. Cuando el material de partida racémico se emplea en el procedimiento sintético, los estereoisómeros obtenidos en el producto pueden separarse por métodos de cristalización fraccionada o cromatográficos convencionales. En general, el isómero L con respecto al carbono del aminoácido constituye la forma isómera preferida. También se prefiere el isómero D respecto al carbono en la posición alfa en la cadena lateral de acilo (es decir, el carbono que lleva R₁).

5
10 Los compuestos de este invento forman sales básicas con varias bases inorgánicas y orgánicas que están también dentro del alcance del invento. Dichas sales incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino como sales de sodio y potasio (que se prefieren), sales de metal alcalinotérreo como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, por ejemplo sal de dicitclohexilamina, sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables y no tóxicas, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en el aislamiento o purificación del producto, como se ilustra en los ejemplos en el caso de la sal de dicitclohexilamina.

15
20 Las sales se forman de manera convencional haciendo reaccionar la forma de ácido libre del producto con uno o más equivalentes de la base apropiada, proporcionando el catión deseado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en agua y separando el agua por liofilización. Neutralizando la sal con un ácido insoluble como una resina de intercambio de catión en la forma hidrógeno (por ejemplo resina de ácido poliestiren-sulfónico como Dowex

25
30

1 50) o con un ácido acuoso y extracción con un disolvente
orgánico, por ejemplo acetato de etilo, diclorometano y si-
milares, puede obtenerse la forma de ácido libre y si se
desea, formarse otra sal.

5 Los detalles experimentales adicionales se encuen-
tran en los ejemplos que son realizaciones preferidas y tam-
bién sirven como modelos para la preparación de otros miem-
bros del grupo.

10 Los compuestos de este invento inhiben la conver-
sión del decapeptido angiotensina I en angiotensina II y
por lo tanto son útiles para reducir o aliviar la hiperten-
sión relacionada con la angiotensina. La acción de la enzi-
ma renina sobre el angiotensinógeno, una pseudoglobulina en
el plasma sanguíneo, produce angiotensina I. La angiotensi-
15 na I se convierte por la enzima de conversión de angioten-
sina (ACE) en angiotensina II. Esta última es una sustancia
presora activa que ha sido considerada como el agente causan-
te de diversas formas de la hipertensión en diversas espe-
cies de mamíferos, por ejemplo, ratas y perros. Los compues-
20 tos de este invento intervienen en la secuencia angiotensi-
na (renina)-angiotensina I-angiotensina II inhibiendo la en-
zima de conversión de la angiotensina y reduciendo o elimi-
nando la formación de la sustancia presora angiotensina II.
Así, por la administración de una composición que contiene
25 uno o una combinación de compuestos de fórmula I o su sal
fisiológicamente aceptable, se alivia la hipertensión depen-
diente de la angiotensina en las especies de mamíferos que
sufren de ella. Una dosis sencilla, o preferiblemente de 2
a 4 dosis diarias divididas, proporcionadas sobre una base
30 de aproximadamente 0,1 a 100 mg por kilogramo por día, pre

1 feriblemente aproximadamente 1 a 50 mg por kilogramo por día
es apropiado para reducir la presión arterial como se indica
en los experimentos modelos con animales descritos por S.I.
Engel, T. R. Schaeffer, M.H. Waugh y B. Rubin, Proc. Soc. Exp.
5 Biol. Med. 143, 483 (1973). La sustancia se administra pre-
feriblemente por vía oral, pero pueden también emplearse
vías parenterales tales como subcutánea, intramuscular, in-
travenosa o intraperitoneal.

10 Los compuestos de este invento pueden utilizarse pa-
ra conseguir la reducción de la presión arterial formulando
composiciones tales como tabletas, cápsulas o elixires para
administración oral o en soluciones o suspensiones estériles
para administración parenteral. Aproximadamente 10 a 500 mg
15 de un compuesto o mezcla de compuesto de fórmula I o sales
fisiológicamente aceptables se mezcla con un vehículo, por-
tador, excipiente, aglutinante, conservador, estabilizador,
aromatizante fisiológicamente aceptable, etc, en una forma
de dosificación unitaria como la exigida para la práctica
farmacéutica aceptada. La cantidad de sustancia activa en
20 estas composiciones o preparaciones es tal que se obtiene
una dosificación adecuada en el intervalo indicado.

25 Ilustrativos de los coadyuvantes que pueden incorpo-
rarse en tabletas, cápsulas y similares son los siguientes:
un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón
de maíz o gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálci-
co; un agente de desintegración tal como almidón de maíz,
almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubrican-
te tal como estearato de magnesio; un agente adulcorante tal
como sacarosa, lactosa o sacarina; un agente aromatizante
30 tal como menta, aceite de pirola o fresa. Cuando la forma

1 unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener ade-
más de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal
como aceite graso. Pueden estar presentes otros varios mate-
5 riales como revestimientos o para modificar de otra manera
la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo,
las tabletas pueden estar revestidas con laca, azúcar o am-
bas. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo,
sacarosa como agente aduclorante, metil-parabene y propil-
-parabene como conservadores, un colorante y un aromatizan-
10 te tal como aroma de fresa o naranja.

Las composiciones estériles para inyección pueden
formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica conven-
cional disolviendo o poniendo en suspensión la sustancia
activa en un vehículo tal como agua para inyección, un acei-
15 te vegetal de los que existen en la naturaleza como aceite
de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de
semilla de algodón, etc, o un vehículo graso sintético como
oleato de etilo o similares. Se pueden incorporar, si se
requieren, tampones, conservadores, antioxidantes y simila-
20 res.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos del inven-
to y constituyen realizaciones especialmente preferidas. To-
das las temperaturas están en grados celsius.

Ejemplo 1

1-(2-benzoiltioacetil)-L-prolina

25 Se disuelve L-prolina (5,75 g) en hidróxido de so-
dio N (50 ml) y la solución se introduce bruscamente en un
baño de hielo-agua. Se añaden hidróxido de sodio 2N (26 ml)
y cloruro de cloroacetilo (5,65 g) y la mezcla se agita vi-
gorosamente a la temperatura ambiente durante tres horas.
30

1 Se añade una suspensión de ácido tiobenzoico (7,5 g) y car
bonato de potasio (4,8 g) en agua (50 ml). Después de 18
horas de agitación a la temperatura ambiente, la mezcla de
reacción se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La
5 capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre
sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad a vacío.
El residuo (14,6 g) se disuelve en acetato de etilo (150 ml)
y se añade diciclohexilamina (11 ml). Los cristales se fil
tran y recristalizan en acetato de etilo, rendimiento 5,7 g,
10 P. de F. 151-152°. Para convertir la sal en el ácido, los
cristales se disuelven en una mezcla de bisulfato de pota
sio acuoso al 5% (100 ml) y acetato de etilo (300 ml). La
fase orgánica se lava una vez con agua, se seca sobre sulfato
de magnesio y se concentra hasta sequedad a vacío, ren
15 dimiento 3,45 g.

Ejemplo 2

1-(2-mercaptoacetil)-L-prolina

Se disuelve 1-(2-benzoiltioacetil)-L-prolina (3,4 g)
en una mezcla de agua (10,5 ml) y amoníaco concentrado
20 (6,4 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se dilu
ye con agua y se filtra. El filtrado se extrae con acetato
de etilo y a continuación se acidifica con ácido clorhídri
co concentrado, se satura con cloruro de sodio y se extrae
dos veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de
25 etilo se lavan con cloruro de sodio saturado y se concen
tran hasta sequedad, rendimiento 1,5 g. El producto, 1-(2-
-mercaptoacetil)-L-prolina se cristaliza en acetato de eti
lo (P. de F. 133-135°C).

Ejemplo 3Ester metílico de l-(2-benzoiltioacetil)-L-prolina

La l-(2-benzoiltioacetil)-L-prolina obtenida en el Ejemplo 1, se disuelve en metanol y se añade una solución etérea de diazometano hasta que aparezca un color amarillo persistente. Después de 15 minutos, se añaden unas cuantas gotas de ácido acético y el disolvente se separa a vacío obteniéndose el éster metílico de l-(2-benzoiltioacetil)-L-prolina.

Ejemplo 4l-(2-mercaptoacetil)-L-prolina-amida

Se disuelve el producto del Ejemplo 3 en amoníaco metanólico al 10% y la solución se almacena a temperatura ambiente en una botella a presión. Cuando el análisis cromatográfico en capa delgada indica que las dos funciones éster se han amoniolizado, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad para obtener la l-(2-mercaptoacetil)-L-prolina-amida.

Ejemplo 5l-(2-benzoiltioacetil)-L-hidroxiprolina

Sustituyendo la L-prolina por la L-hidroxiprolina en el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene l-(2-benzoiltioacetil)-L-hidroxiprolina.

Ejemplo 6l-(2-mercaptoacetil)-L-hidroxiprolina

Tratando el producto del Ejemplo 5 con amoníaco como en el Ejemplo 2, se obtiene l-(2-mercaptoacetil)-L-hidroxiprolina.

POOR
QUALITY

Ejemplo 7Acido 1-(2-benzoiltioacetil)-L-azetidin-2-carboxílico

Sustituyendo la L-prolina por el ácido L-azetidin-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene el ácido 1-(2-benzoiltioacetil)-L-azetidin-2-carboxílico.

Ejemplo 8Acido 1-(2-mercaptoacetil)-L-azetidin-2-carboxílico

Tratando el producto del Ejemplo 7 con amoníaco como en el Ejemplo 2, se obtiene el ácido 1-(2-mercaptoacetil)-L-azetidin-2-carboxílico.

Ejemplo 9Acido 1-(2-benzoiltioacetil)-L-pipecólico

Sustituyendo la L-prolina por el ácido L-pipecólico en el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene el ácido 1-(2-benzoiltioacetil)-L-pipecólico.

Ejemplo 10Acido 1-(2-mercaptoacetil)-L-pipecólico

Tratando el producto del Ejemplo 9 con amoníaco como en el Ejemplo 2, se obtiene el ácido 1-(2-mercaptoacetil)-L-pipecólico.

Ejemplo 111-(2-benzoiltiopropionil)-L-prolina

Se disuelve L-prolina (5,75 g) en hidróxido de sodio acuoso N (50 ml) y la solución se enfría bruscamente en un baño de hielo con agitación. Se añaden hidróxido de sodio 2N (25 ml) y cloruro de 2-bromo-propionilo (8,57 g) en ese orden y la mezcla se retira del baño de hielo y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Una mezcla de ácido tiobenzóico (7,5 g) y carbonato de potasio (4,8 g)

1 en agua (50 ml) se añade y la mezcla se agita durante una
noche a temperatura ambiente. Después de acidificación con
ácido clorhídrico concentrado, la solución acuosa se extrae
5 con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua,
se seca y se concentra hasta sequedad. El residuo (14,7 g)
se cromatografía sobre una columna de 440 g de gel de sílice
con una mezcla de benceno-ácido acético (7:1). Se agrupan
10 las fracciones que contienen el material deseado, se
concentran hasta sequedad y el residuo se precipita dos
veces con éter-hexano y se convierte en una sal de dicitclo
hexilamina en éter-hexano, rendimiento 9,4 g, p. de f. (142)
148-156°. La sal de dicitclohexilamina vuelve a convertir
en el ácido como en el Ejemplo 1, rendimiento 5,7 g.

Ejemplo 12

1-(2-mercaptopropanoil)-L-prolina

15 Se disuelve 1-(2-benzoiltiopropanoil)-L-prolina
(5,7 g) en una mezcla de agua (12 ml) e hidróxido de amonio
concentrado (9 ml) con agitación. Después de 1 hora,
la mezcla se diluye con agua (10 ml) y se filtra. El fil-
20 trado se extrae dos veces con acetato de etilo, se concen-
tra hasta un tercio del volumen original, se acidifica con
ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de
etilo. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio satu-
rado, se seca y se concentra hasta sequedad a vacío. El
25 residuo, 1-(2-mercaptopropanoil)-L-prolina, se cristaliza
en acetato de etilo-hexano, rendimiento 3 g, p. de f. (105
116-120°.

Ejemplo 13

1-(3-benzoiltiopropanoil)-L-prolina

30 Se disuelve L-prolina (5,75 g) e hidróxido de sodio

1 normal (50 ml) y la solución se enfría bruscamente en un
baño de hielo. Se añaden cloruro de 3-bromopropionilo (8,5
5 g) e hidróxido de sodio 2N (27 ml) y la mezcla se agita du-
rante 10 minutos en el baño de hielo y tres horas a la tem-
peratura ambiente. Se añade una suspensión de ácido tioben-
zoico (7,5 g) y carbonato de potasio (4,5 g) en agua (50 ml)
y la mezcla se agita durante 18 horas a la temperatura ambien-
te. Después de acidificación con ácido clorhídrico concen-
10 trado, la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de
etilo. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de magne-
sio y se concentran hasta sequedad a vacío obteniendo 1-(3-
benzoiltiopropionil)-L-prolina, rendimiento 7,1 g, p. de
f. 101-102° (acetato de etilo-hexano).

Ejemplo 14

Ester terc-butílico de L-prolina

15 Se disuelve L-prolina (230 g) en una mezcla de
agua (1 l) e hidróxido de sodio 5N (400 ml). La solución
se enfría bruscamente en un baño de hielo, y por agotación
vigorosa, se añaden hidróxido de sodio 5N (460 ml) y cloru-
20 ro de benciloxicarbonilo (340 ml) en 5 partes alícuotas
iguales durante un período de media hora. Después de una
hora de agitación a la temperatura ambiente, la mezcla se
extrae dos veces con éter y se acidifica con ácido clorhí-
drico concentrado. El precipitado se filtra y seca. Rendi-
25 miento 442 g, p. de f. 78-80°.

La benciloxicarbonil-L-prolina así obtenida (180 g)
se disuelve en una mezcla de diclorometano (300 ml), isobu-
tileno líquido (800 ml) y ácido sulfúrico concentrado (7,2
ml). La solución se agita en una botella a presión durante
30 72 horas. La presión se suprime, se deja evaporar el isobu-

1 tileno y la solución se lava con carbonato de sodio al 5%,
agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra
hasta sequedad a vacío obteniéndose el éster terc-butílico
de benciloxicarbonil-L-prolina, rendimiento 205 g.

5 El éster terc-butílico de la benciloxicarbonil-L-
prolina (205 g) se disuelve en etanol absoluto (1,2 l) y
se hidrogena a presión normal con Pd al 10% sobre carbono
(10 g) hasta que sólo se observan trazas de dióxido de car
10 bono en el hidrógeno gaseoso de salida (24 horas). El cata
lizador se separa por filtración y el filtrado se concen
tra a vacío a 30 mm de Hg. El residuo se destila a vacío,
obteniéndose éster terc-butílico de L-prolina, p. de eb.
1 mm 50-51°.

Ejemplo 15

15 Ester terc-butílico de 1-(3-acetiltiopropanoil)-L-prolina

Se disuelve el éster terc-butílico de L-prolina
(5,13 g) en diclorometano (40 ml) y la solución se enfría
bruscamente en un baño de hielo y agua. Una solución de
diciclohexilcarbodimida (6,18 g) en diclorometano (20 ml)
20 se añade seguida inmediatamente por ácido 3-acetiltiopro-
piónico (4,45 g). Después de 15 minutos de agitación en el
baño de hielo y agua y 16 horas a la temperatura ambiente,
el precipitado se separa por filtración y el filtrado se
concentra hasta sequedad a vacío. El residuo se disuelve
25 en acetato de etilo y se lava hasta neutralidad. La capa
orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra
hasta sequedad a vacío obteniéndose 9,8 g de éster terc-bu
tílico de 1-(3-acetiltiopropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 16l-(3-acetiltiopropanoil)-L-prolina

Se disuelve el éster terc-butílico l-(3-acetiltio-
propanoil)-L-prolina (4,7 g) en una mezcla de anisol (34
ml) y ácido trifluoroacético (68 ml) y la mezcla se mantie
ne a temperatura ambiente durante una hora. Los disolven-
tes se separan a vacío y el residuo se precipita varias ve-
ces en éter-hexano. El residuo (3,5 g) se disuelve en ace-
tonitrilo (25 ml) y se añade dicitclohexilamina (2,8 ml).
La sal cristalina se filtra y recristaliza en isopropanol.
Rendimiento 3,8 g, p. de f. 176-177°. La sal se vuelve a
convertir en l-(3-acetiltiopropanoil)-L-prolina como en el
Ejemplo 1, rendimiento 1,25 g, p. de f. 89-90° (acetato de
etilo-hexano).

Ejemplo 17Ester terc-butílico de l-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina

A una solución del éster terc-butílico de L-proli-
na (3,42 g) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) enfriada
bruscamente en un baño de hielo, se añade propiotiolactona
(1,76 g). Después de 5 minutos de almacenamiento en el ba-
ño de hielo y tres horas a la temperatura ambiente, la mez-
cla de reacción se diluye con acetato de etilo (200 ml) y
se lava con bisulfato de potasio al 5% y agua. La capa or-
gánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra
hasta sequedad a vacío. El residuo de éster terc-butílico
de l-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina se cristaliza en éter-
hexano, rendimiento 3,7 g, p. de 57-58°.

Ejemplo 181-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina.Procedimiento A

Se disuelve 1-(3-benzoiltiopropanoil)-L-prolina (4,9 g) en una mezcla de agua (8 ml) e hidróxido de amonio concentrado (5,6 ml) y la solución se almacena con agitación bajo argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, se filtra y el filtrado se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavan con cloruro de sodio saturado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad a vacío. El residuo, 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina, se cristaliza en acetato de etilo-hexano, rendimiento 2,5 g, p. de f. 68-70°.

Procedimiento B

Se disuelve 1-(3-acetiltiopropanoil)-L-prolina (0,8 g) en amoníaco metanólico 5,5M (5 ml) y la solución se mantiene bajo argón a temperatura ambiente. Después de 2 horas se separa el disolvente a vacío, el residuo se disuelve en agua y se aplica a una columna de intercambio iónico en el ciclo H^+ /Dowex 50 (calidad analítica) y se eluye con agua. Las fracciones que dan reacción positiva al tiol se agrupan y concentran hasta sequedad, rendimiento 0,6 g. Este producto se cristaliza en acetato de etilo hexano como en el Procedimiento A obteniendo 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina.

Procedimiento C

Se disuelve el éster t-butílico de 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (2,3 g) en una mezcla de anisol (20 ml)

1 y ácido trifluoroacético (45 ml). Después de 1 hora de al-
macenamiento a la temperatura ambiente bajo argón, la mez-
cla de reacción se concentra hasta sequedad a vacío y el
residuo precipita en acetato de etilo-hexano varias veces.
5 El residuo (1,9 g) se disuelve en acetato de etilo (30 ml)
y se añade dicitclohexilamina (1,85 ml). La sal cristalina
se filtra y recristaliza en isopropanol, rendimiento 2 g,
p. de f. 187-188°.

10 La sal se convierte en el ácido como en el Ejemplo
1, rendimiento 1,3 g. El producto se cristaliza en aceta-
to de etilo-hexano como en el Procedimiento A.

Salas

Sodio

15 Se disuelve 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (500
mg) en una mezcla de agua (2,5 ml) e hidróxido de sodio N
(2,5 ml). La solución se liofiliza obteniéndose la sal de
sodio.

Magnesio

20 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (500 mg), óxido
de magnesio (49,5 mg) y agua (10 ml) se agitan con calenta-
miento suave hasta que se obtiene una solución completa.
A continuación se separa el disolvente por liofilización
obteniendo la sal de magnesio.

Calcio

25 Se disuelve 1-(3-mercaptopropanoil)-2-prolina (500
mg) en una mezcla de hidróxido de calcio (91 mg) y agua
(10 ml), y la solución se liofiliza obteniéndose la sal
de calcio.

Potasio

30 Se disuelve 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (500

1 mg) en una mezcla de bicarbonato de potasio (246 mg) y agua (10 ml); y se liofiliza obteniéndose la sal de potasio.

N-metil-D-glucamina

5 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (500 mg) y N-metil-D-glucamina (480 mg) se disuelven en agua (10 ml) y se liofilizan obteniéndose la sal de N-metil-D-glucamina.

Ejemplo 19

1-(3-mercaptopropanoil)-L-hidroxiprolina

10 Sustituyendo la L-prolina por L-hidroxiprolina en el procedimiento del Ejemplo 11 y tratando luego el producto por el Procedimiento A del Ejemplo 18, se obtienen 1-(3-benzoiltiopropanoil)-L-hidroxiprolina y 1-(3-mercaptopropanoil)-L-hidroxiprolina, respectivamente.

15 Ejemplo 20

Acido 1-(3-mercaptopropanoil)-L-azetidín-2-carboxílico

20 Sustituyendo el éster terc-butílico de la L-prolina por el éster terc-butílico del ácido L-azetidín-2-carboxílico (preparado sustituyendo la prolina por el ácido L-azetidín-2-carboxílico en el Ejemplo 14) en el procedimiento del Ejemplo 15, tratando el producto como en el Ejemplo 16 y el ácido 1-(3-acetil-tiopropanoil)-L-azetidín-2-carboxílico así obtenido con el procedimiento del Ejemplo 18, se obtienen el éster terc-butílico del ácido 1-(3-acetiltiopropanoil)-L-azetidín-2-carboxílico y el ácido 25 1-(3-mercaptopropanoil)-L-azetidín-2-carboxílico, respectivamente.

Ejemplo 21

Acido 1-(3-mercaptopropanoil)-L-pípecólico

30 Sustituyendo el éster terc-butílico de la L-prolina

1 por el éster terc-butílico del ácido L-pipecólico (prepara-
do sustituyendo la L-prolina por el ácido L-pipecólico en
el Ejemplo 14) en el procedimiento del Ejemplo 15 y trata-
do el producto por el procedimiento C del Ejemplo 18, se
5 obtienen el éster terc-butílico del ácido 1-(3-mercaptopro-
panoil)-L-pipecólico y el ácido 1-(3-mercaptopropanoil)-L-
pipecólico respectivamente.

Ejemplo 22

1-(3-mercaptopropanoil)-4-metil-L-prolina

10 Sustituyendo la L-prolina por 4-metil-L-prolina en
el procedimiento del Ejemplo 13 y tratando luego el produc-
to por el Procedimiento A del Ejemplo 18, se obtienen la
1-(3-benzoiltiopropanoil)-4-metil-L-prolina y 1-(3-mercaptopro-
panoil)-4-metil-L-prolina.

Ejemplo 23

Acido 1-(3-mercaptopropanoil)-5-hidroxi-L-pipecólico

15 Sustituyendo la L-prolina por el ácido 5-hidroxi-
L-pipecólico en el procedimiento del Ejemplo 13 y tratando
luego el producto por el Procedimiento A del Ejemplo 18,
20 se obtienen el ácido 1-(3-benzoiltiopropanoil)-5-hidroxi-
L-pipecólico y el ácido 1-(3-mercaptopropanoil)-5-hidroxi-
L-pipecólico.

Ejemplo 24

1-(3-mercaptopropanoil)-D-prolina

25 Sustituyendo la L-prolina por la D-prolina en el
procedimiento del Ejemplo 13 y tratando luego el producto
por el Procedimiento A del Ejemplo 18, se obtienen la 1-(3-
-benzoiltiopropanoil)-D-prolina y la 1-(3-mercaptopropanoil)-
-D-prolina, p. de f. 68-70^o.

Ejemplo 25Acido 3-acetiltio-2-metilpropanoico

Una mezcla de ácido tioacético (50 g) y ácido metacrílico (40,7 g) se calienta en el baño de vapor durante 1 hora y luego se almacena a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de confirmar por espectroscopia de rnm que se había conseguido la reacción completa del ácido metacrílico, la mezcla de reacción se destila a vacío y se separa el ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico deseado en la fracción con punto de ebullición 128,5-131° (2,6 mm de Hg), rendimiento 64 g.

Ejemplo 26Acido 3-benzoiltio-2-metilpropanoico

Sustituyendo el ácido tioacético por el ácido tiobenzoico en el procedimiento del Ejemplo 25, se obtiene el ácido 3-benzoiltio-2-metilpropanoico.

Ejemplo 27Acido 3-fenilacetiltio-2-metilpropanoico

Sustituyendo el ácido tioacético por el ácido tiofenilacético en el procedimiento del Ejemplo 25, se obtiene el ácido 3-fenil-acetil-tio-2-metilpropanoico.

Ejemplo 28Ester terc-butílico de 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina

El éster terc-butílico de la L-prolina (5,1 g) se disuelve en diclorometano (40 ml) y la solución se agita y enfría bruscamente en un baño de hielo. Se añade dicitclohexilcarbodiimida (6,2 g) disuelta en diclorometano (15 ml) seguido inmediatamente por una solución de ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico (4,9 g) en diclorometano (5 ml).

1 Después de 12 minutos de agitación en el baño de hielo y
16 horas a la temperatura ambiente, el precipitado se sepa-
ra por filtración y el filtrado se concentra hasta sequedad
a vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se
5 lava hasta pH neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfa-
to de magnesio y se concentra hasta sequedad a vacío. El
residuo, el éster terc-butílico de 1-(3-acetiltio-2-metil-
propanoico)-L-prolina se purifica por cromatografía en co-
lumna (gel de sílico-cloroformo), rendimiento 7,9 g.

10

Ejemplo 29

1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina

Procedimiento A

El éster terc-butílico de la 1-(3-acetiltio-2-metil-
propanoil)-L-prolina del Ejemplo 28 (7,8 g) se disuelve en
15 una mezcla de anisol (55 ml) y ácido trifluoroacético (110
ml). Después de 1 hora de almacenamiento a la temperatura
ambiente se separa el disolvente a vacío y el residuo se
precipita varias veces en éter-hexano. El residuo (6,8 g)
se disuelve en acetonitrilo (40 ml) y se añade dicitclohexi-
20 lamina (4,5 ml). La sal cristalina se hierve con acetonitri-
lo de nueva aportación (100 ml), se enfría bruscamente a
la temperatura ambiente y se filtra, rendimiento 3,8 g, p.
de f. (165) 187-188°. Este material se recrystaliza en iso-
propanol [α] D-67° (C 1,4, EtOH). La sal de dicitclohexila-
25 mina cristalina se pone en suspensión en una mezcla de bi-
sulfato de potasio acuoso al 5% y acetato de etilo. La fa-
se orgánica se lava con agua y se concentra hasta sequedad
El residuo se cristaliza en acetato de etilo-hexano propor-
cionando la 1-(3-acetiltio-2-D-metilpropanoil)-L-prolina,
30 p. de f. 83-85° [α] ²⁵-162- (C, 1,7, EtOH).
D

Procedimiento B

El ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico (8,1 g) y cloruro de tionilo (7 g) se mezcla y la suspensión se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y se destila a vacío, (p. de eb. 80°). Este cloruro del ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico (5,4 g) e hidróxido de sodio 2N (15 ml) se añaden a una solución de L-prolina (3,45 g) en hidróxido de sodio normal (30 ml), enfriada bruscamente en un baño de hielo y agua. Después de trece horas agitando a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con éter, la fase acuosa se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad obteniéndose 1-(3-acetiltio-2-DL-metilpropanoil-L-prolina).

Procedimiento C

Se añade cloruro de metacrililo (4,16 g) a una solución de L-prolina (3,45 g) en una mezcla de agua (100 ml) y bicarbonato de sodio (12 g) enfriada bruscamente en un baño de hielo y agua, con agitación vigorosa. Cuando se completa la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas y luego se extrae con éter. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra hasta sequedad a vacío, el residuo se mezcla con ácido tiolacético (3,5 g), se añaden unos cuantos cristales de azobisisobutironitrilo y la mezcla se calienta sobre el baño de vapor durante dos horas. La mezcla de reacción se disuelve en ácido bencenoacético (75:25), y se aplica a una columna de gel de sílice. La elución con la misma mezcla disolvente proporciona la 1-(3-acetiltio-2-DL-metilpropanoil)-L-

1 -prolina.

Ejemplo 30

Ester terc-butílico de 1-(3-benzoiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina

5 Sustituyendo el ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico por el ácido 3-benzoiltio-2-metilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 28, se obtiene el éster terc-butílico de 1-(3-benzoiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 31

10 Ester terc-butílico de 1-(3-fenilacetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina

15 Sustituyendo el ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico por el ácido 3-fenilacetiltio-2-metilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 28, se obtiene el éster terc-butílico de 1-(3-fenilacetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 32

1-(3-benzoiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina

20 Sustituyendo el éster terc-butílico de la 1-(3-acetiltio)-2-metilpropanoil)-L-prolina por el éster terc-butílico de la 1-(3-benzoiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina en el Procedimiento A del Ejemplo 29, se obtiene la 1-(3-benzoiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 33

1-(3-fenilacetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina

25 Sustituyendo el éster terc-butílico de 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina por el éster terc-butílico de 1-(3-fenilacetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina en el Procedimiento A del Ejemplo 29, se obtiene la 1-(3-fenilacetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina.

30

Ejemplo 341-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina

Se obtiene la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina tratando el producto de cada uno de los Ejemplos 29, 32 y 33 como sigue:

Se disuelve el tioéster (0,85 g) en amoníaco metanólico 5,5 N y la solución se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separa a vacío y el residuo se disuelve en agua, se aplica a una columna de intercambio iónico en el ciclo H⁺ (Dowex 50, calidad analítica) y se eluye con agua. Las fracciones que dan reacción positiva al tiol se agrupan y se liofilizan. El residuo se cristaliza en acetato de etilo-hexano, rendimiento 0,3 g. La 1-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina tiene p. de f. 103-104°, $[\alpha]_D^{20} -131$ (C, 2, EtOH).

Ejemplo 35Ester metílico de 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina

La 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina se hace reaccionar con una solución etérea de diazometano de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 obteniendo el éster metílico de 1-(3-acetil-ti-2-metilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 361-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina-amida

Sustituyendo el éster metílico de la 1-(2-benzoiltioacetil)-L-prolina por el éster metílico de 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 4, se obtiene la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina-amida.

Ejemplo 37Acido 3-acetiltio-2-bencilpropanoico

Sustituyendo el ácido metacrílico por el ácido 2-bencilacrílico en el procedimiento del Ejemplo 25, se obtiene el ácido 3-acetiltio-2-bencilpropanoico.

Ejemplo 38Ester terc-butílico de 1-(3-acetiltio-2-bencilpropanoil)-L-prolina

Sustituyendo el ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico por el ácido 3-acetiltio-2-bencilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 22, se obtiene el éster terc-butílico de 1-(3-acetiltio-2-bencilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 391-(3-acetiltio-2-bencilpropanoil)-L-prolina

El producto del Ejemplo 38 se emplea en lugar del éster terc-butílico de 1-acetiltio-2-metilpropanoil-L-prolina en el Procedimiento A del Ejemplo 29 obteniéndose la 1-(3-acetiltio-2-bencilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 401-(3-mercapto-2-bencilpropanoil)-L-prolina

Se trata 1-(3-acetiltio-2-bencilpropanoil)-L-prolina con amoníaco metanólico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 34 obteniéndose 1-(3-mercapto-2-bencilpropanoil)-L-prolina en forma de un aceite, $R_f = 0,47$ (gel de sílice, benceno-ácido acético 75:25).

Ejemplo 411-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-hidroxi-prolina

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 28 el éster terc-butílico de la L-prolina por el éster terc-butílico de la L-hidroxi-prolina, tratando el producto de acuerdo

1 con el Procedimiento A del Ejemplo 29 y continuando luego
como en el Ejemplo 34, se obtienen respectivamente el éster
terc-butílico de la 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-hidro
xiprolina, el éster terc-butílico de la 1-(3-acetiltio-2-
5 metilpropanoil)-L-hidroxirolina y la 1-(3-mercapto-2-metil
propanoil)-L-hidroxirolina.

Ejemplo 42

Acido 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-azetidín-2-carboxi-
lico

10 Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 28 el
éster terc-butílico de la L-prolina por el éster terc-butí-
lico del ácido L-azetidín-2-carboxílico, tratando el produc
to de acuerdo con el Procedimiento A del Ejemplo 29 y con-
tinuando luego como en el Ejemplo 34, se obtienen el éster
15 terc-butílico del ácido 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)
-L-azetidín-2-carboxílico, el ácido 1,3-acetiltio-2-metil-
propanoil)-L-azetidín-2-carboxílico y el ácido 1-(3-mercap-
to-2-metilpropanoil)-L-azetidín-2-carboxílico.

Ejemplo 43

20 Acido 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-pipecólico

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 28 el
éster terc-butílico de la L-prolina por el ácido L-pipecó-
lico, tratando el producto de acuerdo con el Procedimiento
A del Ejemplo 29 y continuando luego como en el Ejemplo 34,
25 se obtienen respectivamente el éster terc-butílico del áci-
do 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-pipecólico, el ácido
1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-pipecólico y el ácido
1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-pipecólico.

Ejemplo 44l-(4-benzoiltiobutanoil)-L-prolina

A una solución de L-prolina (2,38 g) en hidróxido de sodio normal (25 ml) enfriada bruscamente en un baño de hielo, se añaden hidróxido de sodio 2N (12,5 ml) y cloruro de l-clorobutirilo (3,5 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas y se añade una suspensión de ácido tiobenzoico (3,75 g) y carbonato de potasio (2,4 g) en agua (25 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con benceno-ácido acético (7:1). Las fracciones que contienen el material deseado se agrupan y concentran hasta sequedad, rendimiento, 1,35 g. Una pequeña parte alícuota de este material se disuelve en acetato de etilo y se añade dicitclohexilamina hasta pH 8-10 (en un papel pH húmedo). La sal de dicitclohexilamina se separa por cristalización, inmediatamente, p. de f. 159-161°.

Ejemplo 45l-(4-mercaptobutanoil)-L-prolina

l-(4-benciltiobutanoil)-L-prolina (1,08 g) se disuelve en una mezcla de agua (4 ml) y amoníaco concentrado (2,7 ml). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua, se filtra, se extrae con acetato de etilo y la fase acuosa se concentra a vacío. Esta sal de amonio de l-(4-mercaptobutanoil)-L-prolina se purifica por cromatografía de intercambio iónico sobre una

1 columna de dietilaminoetil-Sephadex (dextrano reticulado)
con un gradiente de bicarbonato de amonio, rendimiento 0,7
g. La sal de amonio se disuelve en agua (2 ml) y se aplica
una columna de resina de ácido sulfónico Dowex 50 de calidad
5 analítica en forma de hidrógeno, y el ácido libre se eluye
con agua. Las fracciones que contienen el material deseado
(positivo al reactivo de sulfhidrilo y el reactivo de car-
boxilo) se agrupan y liofilizan obteniéndose 1-(4-mercapto-
butanoil)-L-prolina. La sal de dicitclohexilamonio se produ-
10 ce por el procedimiento del Ejemplo 44, p. de f. 157-158°.

Ejemplo 46

Acido 4-bromo-2-metilbutanoico

Se disuelve 4-bromo-2-metilbutanoato de etilo [G.
Jones y J. Wood, Tetrahedron, 21, 2961 (1965)] (1,04 g) en
15 diclorometano (50 ml) y se enfría a -10°. Una solución 1 M
de tribromuro de boro en diclorometano (50 ml) se añade go-
ta a gota con agitación y la agitación se continúa durante
1 hora a -10° y 2 horas a 25°. La reacción se termina por
adición cuidadosa de agua. Las capas se separan y la fase
20 orgánica se lava con agua, se seca y se concentra hasta se-
quedad obteniéndose el ácido 4-bromo-2-metilbutanoico.

Ejemplo 47

1-(4-benzoiltio-2-metilbutanoil)-L-prolina

a) Se mezclan el ácido 4-bromo-2-metilbutanoico (8 g) y
25 cloruro de tionilo (7 g) y la mezcla se agita durante 16
horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se con-
centra hasta sequedad y se destila a vacío.

b) A una solución de L-prolina (2,88 g) en hidróxido de so-
dio normal (25 ml) enfriado bruscamente en un baño de hielo,
30 se añaden hidróxido de sodio 2N (12,5 ml) y el cloruro del

1 ácido 4-bromo-2-metilbutanoico obtenido en la parte a) (3,9
g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente
durante 3,5 horas y se añade una suspensión de ácido tioben-
zoico (3,75 g) y carbonato de potasio (2,4 g) en agua (25
5 ml). Después de agitar durante una noche a la temperatura
ambiente, la mezcla de reacción se acidifica con ácido clor-
hídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. La
capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se con-
centra hasta sequedad a vacío. El residuo se cromatografía
10 sobre una columna de gel de sílice con benceno-ácido acéti-
co (7:1). Las fracciones que contienen el producto deseado,
l-(4-benzoiltio-2-metilbutanoil)-L-prolina se agrupan y
concentran a vacío hasta sequedad.

Ejemplo 48

l-(4-mercapto-2-metilbutanoil)-L-prolina

15 Sustituyendo la l-(4-benzoiltiobutanoil)-L-prolina
por la l-(4-benzoiltio-2-metilbutanoil)-L-prolina en el
procedimiento del Ejemplo 45, se obtienen la l-(4-mercapto-
2-metilbutanoil)-L-prolina.

Ejemplo 49

Acido 4-bromo-2-bencilbutanoico

20 Sustituyendo el 4-bromo-2-metilbutanoato de etilo
por 4-bromo-2-bencilbutanoato de etilo [preparado por el
procedimiento de G. Jones y J. Wood (Tetrahedron, 21, 2961
25 (1965) partiendo de dietilbencilmalonato)] en el procedi-
miento del Ejemplo 46, se obtiene el ácido 4-bromo-2-bencil-
butanoico.

Ejemplo 50

l-(4-benzoiltio-2-bencilbutanoil)-L-prolina

30 Sustituyendo el ácido 4-bromo-2-metilbutanoico por

1 el ácido 4-bromo-2-bencilbutanoico en el procedimiento del
Ejemplo 47, se obtiene la l-(4-benzoiltio-2-bencilbutanoil)-
-L-prolina.

Ejemplo 51

5 l-(4-mercapto-2-bencilbutanoil)-L-prolina

Sustituyendo la l-(4-benzoiltiobutanoil)-L-prolina
por la l-(4-benzoiltio-2-bencilbutanoil)-L-prolina en el
procedimiento del Ejemplo 45, se obtiene la l-(4-mercapto-
-2-bencilbutanoil)-L-prolina.

10 Ejemplo 52

l-(4-mercaptoputanoil)-L-hidroxiprolina

15 Sustituyendo la L-prolina por la L-hidroxiprolina
en el procedimiento del Ejemplo 44 y sometiendo el producto
a amoniolisis como en el Ejemplo 45, se obtienen respectiva-
mente la l-(4-benzoiltiobutanoil)-L-hidroxiprolina y la
l-(4-mercaptoputanoil)-L-hidroxiprolina.

Ejemplo 53

Acido l-(4-mercaptoputanoil)-L-azetidín-2-carboxílico

20 Sustituyendo la L-prolina por el ácido L-azetidín-
-2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 44 y some-
tiendo el producto a amoniolisis como en el Ejemplo 45, se
obtienen respectivamente el ácido l-(4-benzoiltiobutanoil)-
-L-azetidín-2-carboxílico y el ácido l-(4-mercaptoputanoil)-
-L-azetidín-2-carboxílico.

25 Ejemplo 54

Acido l-(4-mercaptoputanoil)-L-pípecólico

30 Sustituyendo la L-prolina por el ácido L-pípecólico
en el procedimiento del Ejemplo 44 y sometiendo el producto
a amoniolisis como en el Ejemplo 45, se obtienen respectiva-
mente el ácido l-(4-benzoiltiobutanoil)-L-pípecólico y el

1 ácido 1-(4-mercaptobutanoil)-L-pipecólico.

Ejemplo 55

Ester terc-butílico de la 1-(3-acetiltiobutanoil)-L-prolina

5 Se añaden dicitclohexilcarbodiimida (6,2 g) y ácido 3-acetiltiobutírico (4,86 g) a una solución de éster terc-butílico de la L-prolina (5,1 g) en diclorometano (60 ml) agitada en un baño de hielo. Después de 15 minutos se separa el baño de hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se filtra, el filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloroformo
10 obteniéndose el éster terc-butílico de la 1-(3-acetiltiobutanoil)-L-prolina, rendimiento 5,2 g.

Ejemplo 56

15 1-(3-acetiltiobutanoil)-L-prolina

Se disuelve el éster terc-butílico de la 1-(3-acetiltiobutanoil)-L-prolina del Ejemplo 55 (5,2 g) en una mezcla de ácido trifluoroacético (60 ml) y anisol (30 ml) y la solución se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se separan a vacío y se precipita la 1-(3-acetiltiobutanoil)-L-prolina residual en éter-hexano varias veces.
20 rendimiento 4 g. La sal de dicitclohexilamina se prepara por el procedimiento del Ejemplo 44, p. de f. 175-176a.

Ejemplo 57

25 1-(3-mercaptobutanoil)-L-prolina

La 1-(3-acetiltiobutanoil)-L-prolina del Ejemplo 56 (0,86 g) se disuelve en amoníaco metanólico 5,5 N (20 ml) y la mezcla de reacción se conserva a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separa a vacío y el residuo se cromatografía sobre una columna de intercambio iónico
30

1 (Dowex 50) con agua. Las fracciones que contienen la 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina deseada se agrupan y liofilizan, rendimiento 0,6 g. La sal de dicitclohexilamina se produce por el procedimiento del Ejemplo 44. p. de f. 183-184^o.

5

Ejemplo 581-[3-[[(etoxi)carbonil]tio] propanoil]-L-prolina

Se añade cloroformiato de etilo (1,2 g) a una solución de 3-mercaptopropanoil-L-prolina (2,03 g) en bicarbonato de sodio normal (30 ml) y la mezcla se agita vigorosamente a 5^o durante una hora, y durante dos horas a la temperatura ambiente. Después de acidificación con ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad proporcionando 1-[3-[[(etoxi)carbonil]tio] propanoil]-L-prolina.

15

Ejemplo 591-[3-[[(etoxi)tiocarbonil]tio] propanoil]-L-prolina

Se añaden hidróxido de sodio 2N acuoso (25 ml) y cloruro de 3-bromopropionilo (8,5 g) a una solución de L-prolina (5,75 g) en hidróxido de sodio N (50 ml) enfriada bruscamente y agitada en un baño de hielo. Después de cinco minutos se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a temperatura ambiente. Después de tres horas se añade sal de potasio del ácido etil-xantogénico (9,6 g) y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. La solución se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra hasta sequedad y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con una mezcla de benceno-ácido acético (7:1) como disolvente, proporcionando 1-[3-[[(etoxi)

20

25

30

1 tiocarbonil] tio] propanoil] -L-prolina, p. de f. 94-95º.

Ejemplo 60

1-[3-[[(benciltio) carbonil] tio] propanoil] -L-prolina

5 Se añade una solución de cloruro de benciltiocarbonylo (11 ml) en dioxano (20 ml) en cinco porciones a una solución de 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (1,6 g) en bicarbonato de sodio normal (24 ml) enfriado bruscamente en un baño de hielo, durante un período de 30 minutos. Se separa el baño de hielo y la agitación se continúa durante 10 2,5 horas a temperatura ambiente. Después de acidificación con ácido clorhídrico concentrado, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad proporcionando 1-[3-[[(benciltio) carbonil] tio] propanoil] -L-prolina.

15

Ejemplo 61.

1-[3-[[(etiltio) tiocarbonil] tio] propanoil] -L-prolina

20 Se añaden hidróxido de sodio 2N acuoso (25 ml) y cloruro de 3-bromopropionilo (8,5 g) a una solución de L-prolina (5,75 g) en hidróxido de sodio N (50 ml) enfriado bruscamente y agitado en baño de hielo. Después de cinco minutos, el baño de hielo se separa y la agitación se continúa a la temperatura ambiente. Después de tres horas, se añade la sal del etil-tritocarbonato de potasio (10,5 g) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una 25 noche. Después de acidificación con ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad proporcionando 1-[3-[[(etiltio) tiocarbonyl] tio] propanoil] -L-prolina.

30

Ejemplo 62Ácido 3-[[(metilamino)tiocarbonil] tio] propiónico

Se añade metilisotiocianato (4 g) a una solución de ácido 3-mercaptopropiónico (5,3 g) en una mezcla de piridina (250 ml) e hidróxido de sodio 0,5N (100 ml). La solución se mantiene a 40° durante dos horas y se concentra hasta se quedad a vacío. El residuo se disuelve en agua (100 ml), se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. La fase orgánica se concentra hasta sequedad proporcionando el ácido 3-[[(metilamino)tiocarbonil] tio] propiónico, p. de f. 86-87°.

Ejemplo 63Ester terc-butílico de la 1-[[3-[[(metilamino)tiocarbonil] tio] propanoil] -L-prolina

A una solución de éster terc-butílico de L-prolina (1,71 g) e hidroxibenzotriazol (1,35 g) en diclorometano (10 ml) enfriada bruscamente y agitada en un baño de hielo, se añaden dicitclohexilcarbodiimida (2,06 g) y ácido 3-metilaminotiocarboniltiopropiónico (1,79 g). Después de 15 minutos, el baño se separa y se continua la agitación durante una noche. El precipitado se separa por filtración y el filtrado se diluye con acetato de etilo y se lava hasta pH neutro. La fase orgánica se concentra hasta sequedad proporcionando el éster terc-butílico de la 1-[[3-[[(metilamino)tiocarbonil] tio] propanoil] -L-prolina, p. de f. 129-130°.

Ejemplo 641-[[3-[[(metilamino)tiocarbonil] tio] propanoil] -L-prolina

A) Se disuelve el éster terc-butílico de la 1-(metilaminotiocarboniltio-propanoil)-L-prolina (0,98 g) en una mezcla

1 de anisol (3,6 ml) y ácido trifluoroacético (7,5 ml). Después de una hora a la temperatura ambiente la mezcla se concentra hasta sequedad a vacío y el residuo se precipita en éter-hexano tres veces. Este material se cromatografía sobre
5 una columna de gel de sílice con una mezcla disolvente de benceno-ácido acético (75:25) proporcionando 1-[3-[[(metilamino)tiocarbonil]tio]propanoil]-L-prolina, $R_f = 0,4$ [gel de sílice-benceno:ácido acético (75:25)]. La sal de dicitclohexilamonio tiene un p. de f. 127-129°.

10 B) Se añade metilisotiocianato (4 g) a una solución de 3-mercaptopropanoil-L-prolina (10,1 g) en una mezcla de piridina (250 ml) e hidróxido de sodio 0,5N (100 ml). La solución se mantiene a 40° durante dos horas y se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo se disuelve en agua
15 (100 ml), se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra hasta sequedad proporcionando 1-[3-[[(metilamino)tiocarbonil]tio]propanoil]-L-prolina.

Ejemplo 65

20 1-[3-[[(etilamino)carbonil]tio]propanoil]-L-prolina

Se añade etilisocianato (0,45 ml) a una solución de 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (1 g) en una mezcla de hidróxido de sodio N (5 ml) y piridina (5 ml). La solución se calienta a 40° durante cuatro horas y se concentra a vacío.
25 El residuo se distribuye entre ácido clorhídrico 0,1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad proporcionando 1-[3-[[(etilamino)carbonil]tio]propanoil]-L-prolina. La sal de dicitclohexilamonio se prepara
30 añadiendo dicitclohexilamina a una solución del ácido libre

1 en acetato de etilo, p. de f. 150-152º.

Ejemplo 66

1-[3-[[[(etoxi)carbonil]tio]-2-metilpropanoil]-L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
5 la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina en el procedi-
miento del Ejemplo 58, se obtiene la 1-[3-[[[(etoxi)carbonil]
tio]-2-metilpropanoil]-L-prolina.

Ejemplo 67

1-[3-[[[(etoxi)carbonil]tio]butanoil]-L-prolina

10 Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 1-[3-mercaprobutanoil]-L-prolina en el procedimiento
del Ejemplo 58, se obtiene la 1-[3-[[[(etoxi)carbonil]
tio]butanoil]-L-prolina.

Ejemplo 68

15 Acido-1-[3-[[[(etoxi)tiocarbonil]tio]propanoil]-L-azeti-
dina-2-carboxílico

Sustituyendo la L-prolina por el ácido L-azetidina-
2-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 59, se obtie-
ne el ácido 1-[3-[[[(etoxi)-tiocarbonil]tio]propanoil]-
20 L-azetidina-2-carboxílico.

Ejemplo 69

Acido 1-[3-[[[(etoxi)tiocarbonil]tio]propanoil]-L-pipe-
cólico

25 Sustituyendo la L-prolina por el ácido L-pipecólico
en el procedimiento del Ejemplo 59, se obtiene el ácido
1-[3-[[[(etoxi)tiocarbonil]tio]propanoil]-L-pipecólico.

Ejemplo 70

1-[4-[[[(benciltio)carbonil]tio]butanoil]-L-prolina

30 Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 4-mercaptobutanoil-L-prolina en el procedimiento del

1 Ejemplo 60, se obtiene la 1-[4-[[[(benciltio) carbonil]
tio] butanoil] -L-prolina.

Ejemplo 71

1-[2-[[(benciltio) carbonil] tio] propanoil] -L-prolina

5 | Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 2-mercaptopropanoil-L-prolina en el procedimiento del
Ejemplo 60, se obtiene la 1-[2-[[(benciltio) carbonil] tio]
propanoil] -L-prolina.

Ejemplo 72

10 Ester metílico de la 1-[3-[[(etiltio) tiocarbonil] tio]
propanoil] -L-prolina

15 Una solución de 1-[3-[[(etiltio) tiocarbonil] tio]
propanoil] -L-prolina en acetato de etilo se trata con una
solución etérea de diazometano hasta que persiste un color
amarillo. Después de hacer desaparecer el color amarillo
con unas cuantas gotas de ácido acético, los disolventes
se separan a vacío proporcionando el éster metílico de la
1-[3-[[(etiltio) tiocarbonil] tio] -propanoil] -L-prolina.

Ejemplo 73

20 Acido 1-[3-[[(metilamino) tiocarbonil] tio] propanoil] -5-
hidroxi-L-pipecólico

25 Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
el ácido 1-(3-mercaptopropanoil)-5-hidroxi-L-pipecólico en
el procedimiento B del Ejemplo 64, se obtiene el ácido 1-
[3-[[(metilamino) tiocarbonil] tio] propanoil] -5-hidroxi-L-
pipecólico.

Ejemplo 74

1-[3-[[(metilamino) tiocarbonil] tio] -2-metilpropanoil] -
L-prolina-amida

30 Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por

1 la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina-amida en el
procedimiento B del Ejemplo 64, se obtiene la 1-[3-[[(metilamino)tiocarbonil] tio] -2-metil-propanoil] -L-prolina-amida.

5 Ejemplo 75

1-[3-[[(fenoxi)carbonil] tio] propanoil] -L-prolina

Sustituyendo el cloroformiato de etilo por el cloroformiato de fenilo en el procedimiento del Ejemplo 58, se obtiene la 1-[3-[[(fenoxi)-carbonil] tio] propanoil] -L-prolina.

10 Ejemplo 76

1-[3-[[(fenoxi)carbonil] tio] butanoil] -L-prolina

Sustituyendo el cloroformiato de etilo por el cloroformiato de fenilo y la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por la 4-mercaptobutanoil-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 58, se obtiene la 1-[3-[[(fenoxi)-carbonil] tio] butanoil] -L-prolina.

15 Ejemplo 77

1-[3-[[(fenilamino)carbonil] tio] propanoil] -L-prolina

20 Sustituyendo el isocianato de etilo por el isocianato de fenilo en el procedimiento del Ejemplo 65, se obtiene la 1-[3-[[(fenilamino)-carbonil] tio] propanoil] -L-prolina.

Ejemplo 78

25 1-[3-[[(fenetilamino)carbonil] tio] propanoil] -L-prolina

Sustituyendo el isocianato de etilo por el isocianato de fenetilo en el procedimiento del Ejemplo 65, se obtiene la 1-[3-[[(fenetilamino)carbonil] -tio] propanoil] -L-prolina.

Ejemplo 791-[3-[[[(etilemino)carbonil] tio] -2-bencilpropanoil] -L-prolina

Sustituyendo la 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina por la 1-(3-mercapto-2-bencilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 65, se obtiene la 1-[3-[[[(etilemino)carbonil] tio] -2-bencilpropanoil] -L-prolina.

Ejemplo 801-(3-metiltiopropanoil)-L-prolina

A) Se saponifica el 3-metiltiopropionato de metilo (51 g) con una solución de hidróxido de sodio al 10% (150 ml, 30 minutos a 100°). La solución enfriada se extrae con éter y luego se acidifica. El ácido bruto así obtenido se destila y convierte en el cloruro de ácido con cloruro de ticianilo.

Una solución de L-prolina (11,5 g) en hidróxido de sodio N (100 cc) se enfría bruscamente en un baño de hielo y el cloruro del ácido 3-metiltiopropanoico (6,9 g) se añade gota a gota con agitación vigorosa durante un período de 10 minutos. Después de cinco horas, la mezcla de reacción se acidifica y extrae con éter etílico para proporcionar 1-(3-metiltiopropanoil)-L-prolina. La sal de dicitclohexilamonio se prepara añadiendo dicitclohexilamina a una solución del ácido libre en acetato de etilo, p. de f. 169-171°.

B) Se añade yoduro de metilo (71 g) a una solución de éster etílico de 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (115 g) y sodio (11,5 g) en etanol (400 ml). La reacción se deja proseguir durante toda la noche, se separa el etanol a vacío y el residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo

1 y agua. La capa orgánica se seca y concentra hasta sequedad a vacío. El éster etílico de la 1-(3-metiltiopropionil)-
-L-prolina resultante (98 g) se pone en suspensión en una
mezcla de metanol (200 ml) e hidróxido de sodio 5N (200 ml)
5 y se agita a temperatura ambiente durante cinco horas. El
metanol se separa a vacío, y la fase acuosa se extrae con
acetato de etilo, se acidifica y se vuelve a extraer con
acetato de etilo. Esta última fase orgánica se lava con
agua, se seca y se concentra hasta sequedad proporcionando
10 1-(3-metiltiopropionil)-L-prolina.

Ejemplo 31

1-[3-(4-clorofeniltio)propionil]-L-prolina

Se añaden hidróxido de sodio 2N acuoso (25 ml) y
cloruro de 3-bromopropionilo (8,5 g) a una solución de
15 L-prolina (5,75 g) en hidróxido de sodio N (50 ml) enfria-
da bruscamente y agitada en un baño de hielo. Después de
cinco minutos, el baño de hielo se separa y la agitación
se continua durante tres horas a la temperatura ambiente.
La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico
20 concentrado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgá-
nica se lava con agua, se seca y concentra hasta sequedad
a vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de 4-cloro-
bencenotiol (8 g), hidróxido de sodio (4,2 g) y etanol
(300 ml). La solución se lleva a reflujo durante 6 horas.
25 El disolvente se separa a vacío y el residuo se disuelve
en agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y
se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava
con agua se seca y se concentra hasta sequedad a vacío
proporcionando 1-[3-(4-clorofeniltio)propionil]-L-proli-
30 na.

Ejemplo 821-[[[3-benciltiometil)tio] propanoil]-L-prolina

Se disuelve 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (8,1 g) en amoníaco líquido a ebullición (100 ml) y se añaden pequeños trozos de sodio hasta que se obtiene un color azul permanente que desaparece a continuación con un pequeño trozo de cloruro de amonio. Se añade cloruro de benciltiometil (6,9 g) y se deja evaporar el amoníaco. Las trazas finales de amoníaco se separan a vacío, el residuo se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad obteniéndose 1-[[[3-benciltiometil)tio] propanoil]-L-prolina.

Ejemplo 831-[[[3-acetamidometil)tio] propanoil]-L-prolina

Se disuelven 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina (2 g) y N-hidroximetilacetamida (0,89 g) en ácido trifluoroacético (10 ml) y la solución se conserva a temperatura ambiente durante 1 hora. El ácido trifluoroacético en exceso se separa a vacío y el residuo se precipita varias veces en éter-hexano. Finalmente, el residuo se distribuye entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y concentra hasta sequedad proporcionando 1-[[[3-acetamidometil)tio] propanoil]-L-prolina.

Ejemplo 841-(metiltioacetil)-L-prolina

Sustituyendo el 3-metiltiopropionato de metilo por el metiltioacetato de metilo en el procedimiento A

1 del Ejemplo 80, se obtiene la 1-(metiltioacetil)-L-prolina.
p. de f. 123-124^a.

Ejemplo 85

1-(benciltioacetil)-L-prolina

5 Sustituyendo el cloruro de 3-metiltiopropoilo
por el cloruro de benciltioacetilo en el procedimiento A
del Ejemplo 80, se obtiene 1-(benciltioacetil)-L-prolina,
p. de f. 86-88^a.

Ejemplo 86

10 1-[3-[(2-feniletil)tio] propanoil] -L-prolina

Sustituyendo el yoduro de metilo por el bromuro de
fenetilo en el procedimiento B del Ejemplo 80, se obtiene
1-[3-[(2-feniletil)tio] propanoil] -L-prolina.

Ejemplo 87

15 1-[3-[(trifenilmetil)tio] propanoil] -L-prolina

Sustituyendo el yoduro de metilo por el cloruro de
trifenilmetilo en el procedimiento B del Ejemplo 80, se ob-
tiene 1-[3-[(trifenilmetil)-tio] propanoil] -L-prolina.

Ejemplo 88

20 1-(3-metiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina-amida

Sustituyendo el éster etílico de 1-(3-mercaptopro-
panoil)-L-prolina por la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-
-L-prolina-amida en el procedimiento B del Ejemplo 80 y
eliminando la etapa de saponificación, se obtiene la 1-
25 (3-metiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina-amida.

Ejemplo 89

Acido 1-(3-metiltiopropoilo)-L-azetidín-2-carboxílico

Sustituyendo la L-prolina por el ácido L-azetidín-
-2-carboxílico en el procedimiento A del Ejemplo 80, se
30 obtiene el ácido 1-(3-metiltiopropoilo)-L-azetidín-2-car

1 boxílico.

Ejemplo 90

1- [3-(4-metoxifeniltio)propanoil] -L-prolina

5 Sustituyendo el 4-clorobencenotiol por el 4-metoxi
bencenotiol en el procedimiento del Ejemplo 81, se obtiene
1- [3-(4-metoxifeniltio)propanoil] -L-prolina.

Ejemplo 91

Acido 1-(3-metiltiopropanoil)-L-pipecólico

10 Sustituyendo la L-prolina por el ácido L-pipecóli-
co en el procedimiento A del Ejemplo 80, se obtiene el áci-
do 1-(3-metiltiopropanoil)-L-pipecólico.

Ejemplo 92

1- [2-(4-clorofeniltio)propanoil] -L-prolina

15 Sustituyendo el cloruro de 3-bromopropionilo por
el cloruro de 2-bromopropionilo en el procedimiento del
Ejemplo 81, se obtiene la 1- [2-(4-clorofeniltio)propanoil] -
-L-prolina.

Ejemplo 93

20 1- [3- (difenilmetil)tio] -2-bencilpropanoil] -L-proli-
na

25 Se disuelven difenilmetanol (0,92 g) y 1-(3-mercap-
to-2-bencilpropanoil)-L-prolina (1,5 g) en ácido trifluoro
acético (10 ml) y la solución se mantiene a temperatura
ambiente durante 30 minutos. El ácido trifluoroacético en
exceso se separa a vacío proporcionando 1- [3- [(difenil
metil)tio] -2-bencilpropanoil] -L-prolina.

Ejemplo 94

1- [4-(4-clorofeniltio)butanoil] -L-prolina

30 Sustituyendo el cloruro de 3-bromopropionilo por
el cloruro de 4-bromopropionilo en el procedimiento del

1 Ejemplo 81, se obtiene 1- [4-(4-clorofeniltio)butanoil]
L-prolina.

Ejemplo 95

1- [3- [(benciltiometil)tio] butanoil] -L-prolina

5 Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 3-mercaptobutanoil-L-prolina en el procedimiento del
Ejemplo 82, se obtiene 1- [3- [(benciltiometil)tio] bu-
tanoil] -L-prolina.

Ejemplo 96

10 1- [[4- [(acetamidometil)tio] -2-metilbutanoil] -L-pro-
lina

Sustituyendo la 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina
por la 1-(4-mercpto-2-metilbutanoil)-L-prolina en el pro-
cedimiento del Ejemplo 83. Se obtiene 1- [[4-(acetamidome-
15 til)tio] -2-metilbutanoil] -L-prolina.

Ejemplo 97

1- [3-(etiliditio)propanoil] -L-prolina

20 A). Se añade 3-mercaptopropanoil-L-prolina (10 g) a una
solución de etiltiosulfinato (8,4 g) en metanol (100 ml)
y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a tempera-
tura ambiente durante cuatro horas. El metanol se separa
a vacío proporcionando 1-(3-etiliditiopropanoil)-L-prolina.

25 B) Una solución de etiltiosulfinato (8,4 g) en etanol
(50 ml) se añade a una solución acuosa de 3-mercaptopropa-
noil-L-prolina (10 g) mantenida a un pH 6-7 por adición
cuidadosa de hidróxido de sodio. La mezcla se agita vigoroso-
samente a temperatura ambiente hasta una reacción de tiol
negativa. La mezcla se diluye con agua, se ajusta a pH 8
30 y se extrae con acetato de etilo, la fase acuosa se acidi-

1 fica a pH 3 y se extrae de nuevo con acetato de etilo. Este último extracto se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad proporcionando 1- [3-(etilditio)propanoil] -L-prolina.

5

Ejemplo 98

1- [3- (4-metilfenil)ditio] propanoil] -L-prolina

10

Se añade una solución de cloruro de 4-metilfenil-sulfenilo (1,76 g) en éter (20 ml) a una solución de 3-mercaptopropanoil-L-prolina (2 g) en hidróxido de sodio 0,5N (20 ml) enfriada bruscamente en un baño de hielo. La mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora, y la fase acuosa se separa, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad proporcionando 1- [[3-(4-metilfenil)ditio] -propanoil] -L-prolina.

15

Ejemplo 99

1- [3-(fenilditio)propanoil] -L-prolina

20

Sustituyendo el etiltiosulfinato por feniltiosulfinato [preparado a partir de disulfuro de fenilo de acuerdo con U. Weber y P. Hartter, Z. Physiol. Chem. 351, 1384 (1970)] en el procedimiento del Ejemplo 97, se obtiene 1- [3-(fenilditio)propanoil] -L-prolina.

Ejemplo 100

25

1- [3- (2-feniletil)ditio] propanoil] -L-prolina

Sustituyendo el etiltiosulfinato por el 2-feniletiltiosulfinato (preparado a partir de disulfuro de feniletilo) en el procedimiento del Ejemplo 97, se obtiene 1- [3- [(2-feniletil)ditio] propanoil] -L-prolina.

30

Ejemplo 101

1- \int 3- \int (2-hidroxi-etil)ditio \int propanoil \int -L-prolina

A una solución de 1,1' - \int (sulfinilitio)-bis-(3-propanoil) \int -bis-L-prolina (21 g) en metanol (100 ml), se añaden 5 de mercaptoetanol (4,2 g) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se separa el metanol a vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice proporcionando 1- \int 3- \int (2-hidroxi-etil)ditio \int propanoil \int -L-proli-
10 na.

Ejemplo 102

1- \int 2-(etil)ditio)propanoil \int -L-prolina

Sustituyendo 3-mercaptopropanoil-L-prolina por 2-mercaptopropanoil-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 97,
15 se obtiene 1- \int 2-(etil)ditio)-propanoil \int -L-prolina.

Ejemplo 103

1- \int 3- \int (4-metilfenil)ditio \int butanoil \int -L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por la 3-mercapto-butanoil-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo
20 98, se obtiene 1- \int 3-(4-metilfenil)ditio \int butanoil \int -L-prolina.

Ejemplo 104

Ester metílico de 1- \int 3-(etil)ditio)-2-metilpropanoil \int -L-prolina

25 Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 97 y tratando luego el producto con diazometano etéreo como en el procedimiento del Ejemplo 72, se obtiene el éster metílico de la 1- \int 3-(etil)ditio)-2-metilpropanoil \int -L-prolina.
30

Ejemplo 105

Acido 1- [3-(etilditio)propanoil] -L-azetidín-2-carboxí-
lico

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
5 el ácido 3-mercaptopropanoil-L-azetidín-2-carboxílico en el
procedimiento del Ejemplo 97, se obtiene el ácido 1- [3-
(etilditio)propanoil] -L-azetidín-2-carboxílico.

Ejemplo 106

1- [3- [(4-metilfenil)ditio] -2-metilpropanoil] -L-hidro-
10 xiprolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-hidroxiprolina en el
procedimiento del Ejemplo 98, se obtiene la 1- [3- [(4-
metilfenil)ditio] -2-metilpropanoil] -L-hidroxiprolina.

Ejemplo 107

Acido 1- [4-(etilditio)butanoil] -L-pípecólico

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
el ácido 4-mercaptobutanoil-L-pípecólico en el procedimien-
to del Ejemplo 97, se obtiene el ácido 1- [4-(etilditio)
20 butanoil] -L-pípecólico.

Ejemplo 108

Acido 1- [3-(etilditio)-propanoil] -5-hidroxi-L-pípecólico

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
el ácido 1-(3-mercaptopropanoil)-5-hidroxi-L-pípecólico en
25 el procedimiento del Ejemplo 97, se obtiene el ácido 1- [3-
(etilditio)propanoil] -5-hidroxi-L-pípecólico.

Ejemplo 109

1- [3- [(2-amino-2-carboxietil)ditio] propanoil] -L-
prolina

30 Se prepara una solución 0,5 M de tiocianógeno en

1 ácido acético glacial agitando durante 10 minutos en un ma-
traz herméticamente cerrado 600 mg de tiocianato de plomo
anhidro con una solución de 75 μ l de bromo en 3 ml de ácido
acético. Después de separar el bromuro de plomo y el exceso
5 de tiocianato de plomo por centrifugación, se mezclan 2,5
ml de esta solución con 2,5 ml de una solución 0,41 M de
clorhidrato de cisteína previamente neutralizada con hidró-
xido de sodio diluido. Esta mezcla se añade inmediatamente
a 0,75 ml de una solución 1,9 M de 3-mercaptopropanoil-L-
10 prolina neutralizada previamente con hidróxido de sodio di-
luido. Después de veinte minutos la mezcla se valora hasta
aparecer un color pardo con yodo alcohólico, y se ajusta a
pH 3. El precipitado se separa por filtración y el filtrado
se aplica a una columna de resina de intercambio catiónico
15 (Dowex 50). La columna se lava con agua hasta que no se se-
para material ácido y a continuación se eluye con un tampón
de piridina-acetato de pH 6,0. Las fracciones que contienen
el disulfuro de cisteína y la 3-mercaptopropanoil-L-prolina
se agrupan y concentran hasta sequedad.

20 Ejemplo 110

1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-prolina

Se disuelve 3-mercaptopropanoil-L-prolina (0,95 g)
en agua (20 ml) y el pH se ajusta a 6,5 con hidróxido de
sodio N. Se añade gota a gota una solución etanólica de yo-
25 do manteniendo el pH a 6,5 con adición cuidadosa de hidró-
xido de sodio N. Cuando se obtiene un color amarillo perma-
nente se detiene la adición de yodo y el color se elimina
con una pequeña cantidad de tiosulfato de sodio. La mezcla
de reacción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado
30 y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava

1 con agua, se seca y se concentra hasta sequedad proporcionan
do 1,1'-[ditiobis(3-propanoil)]-bis-L-prolina. La sal de
dodiclohexilamonio se prepara por adición de dodiclohexila-
mina a una solución del ácido libre en acetonitrilo, p. de
5 f. 179-180°.

Ejemplo 111

1,1'-[ditiobis(2-D-metil-3-propanoil)]-bis-L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 3-mercapto-2-D-metilpropanoil-L-prolina en el procedi-
10 miento del Ejemplo 110, se obtiene 1,1'-[ditiobis(2-D-me-
til-3-propanoil)]-bis-L-prolina, p. de f. 236-237°.

Ejemplo 112

1,1'-[ditiobis(2-propanoil)]-bis-L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
15 la 2-mercaptopropanoil-L-prolina en el procedimiento del
Ejemplo 110, se obtiene 1,1'-[ditiobis(2-propanoil)]-bis-
-L-prolina.

Ejemplo 113

1,1'-(ditiobisacetil)-bis-L-hidroxi-prolina

20 Sustituyendo la 3-mercaptopropionil-L-prolina por
la 1-(2-mercaptoacetil)-L-hidroxi-prolina en el procedimien-
to del Ejemplo 110, se obtiene la 1,1'-(ditiobisacetil)-
bis-L-hidroxi-prolina.

Ejemplo 114

25 Acido 1,1'-(ditiobisacetil)-bis-L-azetidín-2-carboxílico

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
el ácido 1-(2-mercaptoacetil)-L-azetidín-2-carboxílico en
el procedimiento del Ejemplo 110, se obtiene el ácido 1,1'-
(ditiobisacetil)-bis-L-azetidín-2-carboxílico.

30

Ejemplo 115

Acido 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-pipecólico

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por el ácido 3-mercaptopropanoil-L-pipecólico en el procedimiento del Ejemplo 110, se obtiene el ácido 1,1'- [ditiobis (3-propanoil)] -bis-L-pipecólico.

Ejemplo 116

1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-4-metil-L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por la 1-(3-mercaptopropanoil)-4-metil-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 110, se obtiene la 1,1'- [ditiobis (3-propanoil)] -bis-4-metil-L-prolina.

Ejemplo 117

Acido 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-5-hidroxi-L-pipecólico

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por el ácido 1-(3-mercaptopropanoil)-5-hidroxi-L-pipecólico en el procedimiento del Ejemplo 110, se obtiene el ácido 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-5-hidroxi-L-pipecólico.

Ejemplo 118

1,1'- [ditiobis(2-bencil-3-propanoil)] -bis-L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por la 1-(3-mercapto-2-bencilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 110, se obtiene la 1,1'- [ditiobis (2-bencil-3-propanoil)] -bis-L-prolina.

Ejemplo 119

Acido 1,1'- [ditiobis(2-metil-3-propanoil)] -bis-L-pipecólico

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por el ácido 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-pipecólico en

1 el procedimiento del Ejemplo 110, se obtiene el ácido 1,1'-
[ditiobis(2-metil-3-propanoil)] -bis-L-pipecólico.

Ejemplo 120

1,1'- [ditiobis(4-butanoil)] -bis-L-prolina

5 Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 4-mercaptobutanoil-L-prolina en el procedimiento del
Ejemplo 110, se obtiene la 1,1'- [ditiobis(4-butanoil)] -
-bis-L-prolina.

Ejemplo 121

10 1,1'- [ditiobis(2-bencil-4-butanoil)] -bis-L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 1-(4-mercapto-2-bencilbutanoil)-L-prolina en el procedi-
miento del Ejemplo 110, se obtiene la 1,1'- [ditiobis (2-
bencil-4-butanoil)] -bis-L-prolina.

15 Ejemplo 122

1,1'- [ditiobis(3-butanoil)] -bis-L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por
la 3-mercaptobutanoil-L-prolina en el procedimiento del
Ejemplo 110, se obtiene la 1,1'- [ditiobis(3-butanoil)] -
20 bis-L-prolina.

Ejemplo 123

Ester metílico de la 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-
L-prolina

25 Se trata una solución de 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)]
-bis-L-prolina en metanol con diazometano etéreo
hasta que se forma un color amarillo persistente. Después
de 15 minutos se añaden unas cuantas gotas del ácido acéti-
co y los disolventes se separan a vacío proporcionando, és-
ter metílico de la 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-
30 prolina.

Ejemplo 1241,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-prolina-amida

Se satura una solución del éster metílico de la 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-prolina en metanol con amoníaco mientras se enfría en un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se conserva durante 16 horas a la temperatura ambiente en una botella a presión, y a continuación se separa los disolventes a vacío proporcionando 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] - bis-L-prolina-amida.

Ejemplo 1251,1'- [ditiobis(2-fenil-3-propanoil)] -bis-L-prolina

Sustituyendo la 3-mercaptopropanoil-L-prolina por la 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 110, se obtiene la 1,1'- [ditiobis(2-fenil-3-propanoil)] -bis-L-prolina.

Ejemplo 1261,1'- [(sulfiniltio)-bis-(3-propanoil)] -bis-L-prolina

Mientras se enfría en un baño de hielo se añaden 0,12 moles de ácido peracético a una solución agitada de 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-prolina (40 g) en ácido acético glacial (500 ml). La mezcla de reacción se deja reposar durante una noche a temperatura ambiente y el disolvente se separa luego a vacío proporcionando 1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(3-propanoil)] -bis-L-prolina.

Ejemplo 1271,1'- [(sulfoniltio)-bis-(3-propanoil)] -bis-L-prolina

Una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (2,0 ml) se añade a una solución de 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-prolina (4 g) en ácido acético glacial (80 ml) y la solución se conserva durante treinta horas a temperatu-

1 ra ambiente. El disolvente se separa a vacío proporcionando 1,1'- \int (sulfiniltio)-bis-(3-propanoil) \int -bis-L-prolina.

Ejemplo 128

5 1,1'- \int (sulfiniltio)-bis-(2-propanoil) \int -bis-L-prolina

Sustituyendo la 1,1'- \int ditiobis(3-propanoil) \int -bis-L-prolina por 1,1'- \int ditiobis(2-propanoil) \int -bis-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 126, se obtiene 1,1'- \int (sulfiniltio)-bis-(2-propanoil) \int -bis-L-prolina.

10 Ejemplo 129

Acido 1,1'- \int (sulfiniltio)-bis-acetil \int -bis-L-azetidín-2-carboxílico

15 Sustituyendo la 1,1'- \int ditiobis(3-propanoil) \int -bis-L-prolina por el ácido 1,1'-(ditiobisacetil)-bis-L-azetidín-carboxílico en el procedimiento del Ejemplo 126, se obtiene el ácido 1,1'- \int (sulfiniltio)-bis-acetil \int -bis-L-azetidín-2-carboxílico.

Ejemplo 130

20 1,1'- \int (sulfiniltio)-bis-(3-propanoil) \int -bis-4-metil-L-prolina

Sustituyendo la 1,1'- \int ditiobis(3-propanoil) \int -bis-L-prolina por la 1,1'- \int ditiobis(3-propanoil) \int -bis-4-metil-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 126, se obtiene la 1,1'- \int (sulfiniltio)-bis-(3-propanoil) \int -bis-4-metil-L-prolina.

Ejemplo 131

30 1,1'- \int (sulfiniltio)-bis-(2-bencil-3-propanoil) \int -bis-L-prolina

1 Sustituyendo la 1,1'-[ditiobis(3-propanoil)]-bis-
L-prolina por la 1,1'- [ditiobis(2-bencil-3-propanoil)]-
-bis-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 126, se ob-
tiene la 1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(2-bencil-3-propanoil)]
5 -bis-L-prolina.

Ejemplo 132

1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(4-butanoil)]-bis-L-prolina

10 Sustituyendo la 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-
-L-prolina por la 1,1'- [ditiobis(4-butanoil)] -bis-L-pro-
lina en el procedimiento del Ejemplo 126, se obtiene la
1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(4-butanoil)] -bis-L-prolina.

Ejemplo 133

1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(3-butanoil)]-bis-L-prolina

15 Sustituyendo la 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-
-L-prolina por la 1,1'- [ditiobis(3-butanoil)] -bis-L-pro-
lina en el procedimiento del Ejemplo 126, se obtiene la
1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(3-butanoil)] -bis-L-prolina.

Ejemplo 134

20 1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(2-metil-3-propanoil)] -bis-L-
prolina

25 Sustituyendo la 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-
L-prolina por la 1,1'- [ditiobis(2-metil-3-propanoil)] -
bis-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 126, se obtie-
ne la 1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(2-metil-3-propanoil)] -bis-
-L-prolina.

Ejemplo 135

1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(2-fenil-3-propanoil)]-bis-L-
prolina

1 Sustituyendo la 1,1'-[ditiobis(3-propanoil)]-bis-L-prolina por la 1,1'-[ditiobis(2-fenil-3-propanoil)]-bis-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 126, se obtiene 1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(2-fenil-3-propanoil)]-bis-L-prolina.

5 Ejemplo 136

1- [3- [[3-(2-carboxi-1-pirrolidinil)-3-oxopropil] - ditio] -2-metilpropanoil] -L-prolina

10 Sustituyendo el etiltiosulfinato por 1,1'- [(sulfiniltio)-bis-(2-metil-3-propanoil)]-bis-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 97, se obtiene la 1- [3- [[3-(2-carboxi-1-pirrolidinil)-3-oxopropil] ditio] -2-metilpropanoil] -L-prolina.

15 Ejemplo 137

1,1'- [(sulfoniltio)-bis-acetil] -bis-L-hidroxiprolina

20 Sustituyendo la 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-prolina por la 1,1'-(ditiobisacetil)-bis-L-hidroxiprolina en el procedimiento del Ejemplo 127, se obtiene la 1,1'- [(sulfoniltio)-bis-acetil] -bis-L-hidroxiprolina.

Ejemplo 138

25 Acido 1,1'- [(sulfoniltio)-bis-(3-propanoil)] -bis-L-pipecólico

Sustituyendo la 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-prolina por el ácido 1,1'- [ditiobis(3-propanoil)] -bis-L-pipecólico en el procedimiento del Ejemplo 127, se obtiene el ácido 1,1'- [(sulfoniltio)-bis-(3-propanoil)] -bis-L-pipecólico.

30

Ejemplo 139

Acido 1,1'- / (sulfoniltio)-bis-(3-propanoil) / -bis-5-hidroxi-L-pipecólico

Sustituyendo la 1,1'- / ditiobis-(3-propanoil) / -bis-L-prolina por el ácido 1,1'- / ditiobis(3-propanoil) / -bis-5-hidroxi-L-pipecólico en el procedimiento del Ejemplo 127, se obtiene el ácido 1,1'- / (sulfoniltio)-bis-(3-propanoil) / -bis-5-hidroxi-L-pipecólico.

Ejemplo 140

Acido 1,1'- / (sulfoniltio)-bis-(2-metil-3-propanoil) / -bis-L-pipecólico

Sustituyendo la 1,1'- / ditiobis(3-propanoil) / -bis-L-prolina por el ácido 1,1'- / ditiobis(2-metil-3-propanoil) / -bis-L-pipecólico en el procedimiento del Ejemplo 127, se obtiene el ácido 1,1'- / (sulfoniltio)-bis-(2-metil-3-propanoil) / -bis-L-pipecólico.

Ejemplo 141

1,1'- / (sulfoniltio)-bis-(2-bencil-4-butanoil) / -bis-L-prolina

Sustituyendo la 1,1'- / ditiobis(3-propanoil) / -bis-L-prolina por la 1,1'- / ditiobis(2-bencil-4-butanoil) / -bis-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 127, se obtiene la 1,1'- / (sulfoniltio)-bis-(2-bencil-4-butanoil) / -bis-L-prolina.

Ejemplo 142

Acido 3-acetiltio-2-fenilpropanoico

Sustituyendo el ácido metacrílico por el ácido 2-fenilacrílico en el procedimiento del Ejemplo 25, se obtiene el ácido 3-acetiltio-2-fenilpropanoico.

1 Ester terc-butílico de la l-(3-acetiltio-2-fenilpropanoil)-

L-prolina

Sustituyendo el ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico por el ácido 3-acetiltio-2-fenilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 28, se obtiene el éster terc-butílico de la l-(3-acetiltio-2-fenilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 143

l-(3-mercato-2-fenilpropanoil)-L-prolina

10 Sustituyendo el éster terc-butílico de la l-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina por el éster terc-butílico de la l-(3-acetiltio-2-fenilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 29, y sometiendo el producto a amoniolisis como en el Ejemplo 34, se obtienen la l-(3-acetil-tio-2-fenilpropanoil)-L-prolina y la l-(3-mercato-2-fenilpropanoil)-L-prolina.

Ejemplo 144

Acido l- /3-(acetiltio)-DL-propanoil / piperólico

20 Se pone en suspensión ácido piperólico (6,5 g) en 200 ml de dimetilacetamida. Se añade gota a gota cloruro de 3-acetiltiopropanoil (8,3 g) a 23° a la suspensión. Se forma una suspensión transparente y la temperatura asciende hasta 28°. A esta solución transparente se añade N-metil morfolina (10,1 g). Se forma un precipitado inmediato y la temperatura aumenta hasta 34°. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 1 hora cuando se forma una solución transparente. Al enfriar, el sólido precipitado se filtra proporcionando 5,1 g de ácido l- /3-(acetiltio)-DL-propanoil / piperólico, p. de f. 190-200°. Se separa el disolvente y el residuo viscoso se tritura con éter isopropili-

1 co proporcionando 7,8 g del producto, p. de f. 98-101°. La recristalización en acetona-hexano proporciona un sólido de punto de fusión constante, p. de f. 102-104°; R_f 0,72 [gel de sílice, benceno, ácido acético (7:2)].

5 Ejemplo 145

Acido DL-1-(3-mercaptopropanoil)pipecólico

12-ml de hidróxido de amonio concentrado se agitan bajo nitrógeno a 10° durante aproximadamente 15 minutos, a continuación se añade ácido 1- [3- (acetiltio)-DL-propa
10 noil]-pipecólico sólido (6,6 g) a 5 a 10°. Se forma una solución transparente después de 2-3 minutos. Se separa el baño de hielo y la solución se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 45 minutos. La solución se hace fuertemente ácida con HCl al 20% (con enfriamiento) y el
15 aceite precipitado se extrae con 3 x 150 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa proporcionando 6,0 g de ácido DL-1-(3-mercaptopropanoil)pipecólico, R_f
20 0,77 [gel de sílice, benceno, ácido acético (7:1)].

Ejemplo 146

Acido 1-(3-mercaptopropanoil)-L-pipecólico

Sustituyendo el ácido DL-pipecólico con el ácido L-pipecólico en el procedimiento del Ejemplo 144 y sometiendo luego el producto al procedimiento del Ejemplo 145, se obtienen el ácido 1- [3-(acetiltio)propanoil]-L-pipe
25 cólico y el ácido 1-(3-mercaptopropanoil)-D-pipecólico de R_f 0,80 [gel de sílice, benceno, ácido acético (7:1)],
[α]_D²⁰ -51,5 (c, 1,0 en atano absoluto).

Ejemplo 147Acido 1- [3-(acetiltio)-2-metilpropanoil] -DL-pipecólico

6,5 g (0,05 moles) de ácido pipecólico se ponen en suspensión en dimetilacetamida (200 mg), se añaden gota a gota 9,0 g (0,05 moles) de cloruro de 3-acetiltio-2-metilpropanoil. La temperatura aumenta hasta 29° y se forma una solución transparente. A continuación se añaden 10,1 g de N-metil-morfolina todo de una vez y la temperatura aumenta a 34°. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 1 hora hasta que se forma una solución transparente. Esta se deja reposar a la temperatura ambiente durante una noche y el sólido que precipita se filtra proporcionando 6,1 g, p. de f. 203-204°. Se separa el disolvente y el residuo viscoso se tritura con agua HCl al 20%. El aceite amarillo se extrae con 3 x 150 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio y se separan proporcionando 14 g de ácido 1- [3-(acetiltio)-2-metilpropanoil] -DL-pipecólico en forma de un aceite viscoso.

Ejemplo 148Acido 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-DL-pipecólico

Se agita NH_4OH acuoso (30 ml de agua y 20 ml de NH_4OH concentrado) bajo nitrógeno a 10° durante 15 minutos. Esto se añade a 13,0 g (0,05 moles) de ácido 1- / 3-(acetiltio)-2-metilpropanoil / -DL-pipecólico y la solución resultante se agita durante 10 minutos bajo nitrógeno. A continuación a temperatura ambiente durante 50 minutos. A continuación se trata con agua y HCl al 20% y el aceite amarillo se extrae con 3 x 150 ml de acetato de etilo. El

1 extracto de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magne
sio y se separa proporcionando 11,1 g de ácido 1-(3-mercap
5 to-2-metilpropanoil)-DL-pipecólico en forma de un aceite
viscoso. R_f 0,62 [gel de sílice, benceno, ácido acético
(7:2)].

Ejemplo 149

Acido 3- [(4-metoxifenil)metiltio]-2-metilpropanoico

10 Se añade p-metoxi- α -toluenotiol (15,4 g, 0,1 mol)
a una solución de ácido metacrílico (8,6 g, 0,1 mol) en 50
ml de hidróxido de sodio 2N. La mezcla se calienta en un
baño de vapor durante 3 horas, a continuación se lleva a
reflujo durante 2 horas y se enfría. La mezcla se extrae
con éter, a continuación se acidifica la capa acuosa con
15 HCl concentrado y se extrae con diclorometano. Los extrac-
tos ácidos se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se
evaporan a vacío. El semisólido resultante se recoge en
50 ml de diclorometano, se diluye con 50 ml de hexano y se
enfría bruscamente. Se recoge el ácido 3- [(4-metoxifenil)
metiltio]-2-metilpropanoico en una forma de un sólido cris-
20 talino blanco, p. de f. 74-82° (5,5 g).

Ejemplo 150

Ester terc-butílico de 1- [(3-(4-metoxifenil)metiltio] - -2-metilpropanoil-L-prolina

25 El ácido 3- [(4-metoxifenil)metiltio] -2-metil-
propanoico (3,6 g, 0,015 moles), el éster terc-butílico de
la L-prolina (2,6 g, 0,015 moles) y dicitclohexilcarbodiimi-
da (3,1 g, 0,015 moles) se disuelven en 50 ml de dicloro-
metano y se agitan 30 minutos a 0°. Se separa el baño de
30 enfriamiento y la mezcla se agita durante una noche (16

1 horas). La suspensión resultante se filtra y el filtrado
se lava con bisulfato de potasio al 5%, se satura con bi-
carbonato de sodio y salmuera, y a continuación se seca
(MgSO₄) y se evapora a vacío. El aceite transparente resul-
5 tante se aplica a una columna de gel de sílice de 250 ml
y se cromatografía empleando acetato de etilo al 20%/hexa-
no como eluyente. La fracción principal ($R_F = 0,70$, gel de
sílice, acetato de etilo) se evapora hasta 5,5 g (93%) de
éster terc-butílico de 1- [3-(4-metoxifenil)metiltio] 7-
10 -2-metilpropanoil-L-prolina en forma de un aceite transpa-
rente. $R_F = 0,070$ (gel de sílice, acetato de etilo); $R_F =$
0,60 (gel de sílice, éter).

Ejemplo 151

1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina

15 El éster del Ejemplo 150 (1,2 g, 0,003 moles), ani-
sol (5 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (0,5 ml) se
disuelven en 20 ml de ácido trifluoroacético bajo nitróge-
no, y la solución roja resultante se deja reposar una hora
a temperatura ambiente. La solución se evapora a vacío has-
20 ta un residuo rojo que se recoge en acetato de etilo y se
lava con agua, salmuera, a continuación se seca (MgSO₄) y
se evapora. El residuo se tritura repetidamente con hexano
y el hexano residual se evapora; el residuo aceitoso ascien-
de hasta 0,4 g. Una porción (180 mg) de este material se
25 somete a cromatografía en capa delgada preparativa sobre
placas de gel de sílice de 2 mm empleando como eluyente
benceno/ácido acético 75:25. Se recupera la banda princi-
pal positiva al nitroprusiato ($R_F = 0,40$), proporcionando
135 mg de 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina en for-
30 ma de un aceite. Se somete a cromatografía en capa delgada

1 empleando benceno/ácido acético 75:25 ($R_f = 0,40$) y cloroformo/metanol/ácido acético 50:40:10 ($R_f = 0,62$).

Ejemplo 152

5 1-(3-mercaptopropil)-L-prolina

Bajo una capa de argón se pone en suspensión 1- / 3- (acetiltio)-2-D-metilpropanoil /-L-prolina (10,0 g) en agua (150 $\frac{ml}{m}$) a 10°. A esta mezcla se añade hidróxido de sodio 5N y el pH de la solución se mantiene en 13 durante 1,5 horas. Después de este tiempo, cuando ha cesado la absorción de óxido de sodio, la solución se acidifica a un pH = 2,0 con ácido sulfúrico concentrado.

10 La solución acuosa se extrae luego tres veces con cloruro de metileno (3 x 150 ml) y las fracciones de cloruro de metileno reunidas se concentran hasta formar un aceite. El concentrado se recoge en acetato de etilo, se filtra y el filtrado se diluye con hexano (30 ml). Se añade una cantidad adicional de hexano después de 1/2 horas y a continuación la mezcla se enfría a 10° durante 1 hora.

15 Los cristales se filtran y lavan con hexano (2 x 25 ml) y se secan a peso constante dando 1-(3-mercaptopropil)-L-prolina en forma de cristales blancos, 6,26 g, p. de f. 100-102°.

Ejemplo 153

25 1- [3-tosiloxi-2-metilpropanoil] -L-prolina

Sustituyendo el cloruro del ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico por el cloruro del ácido 3-tosiloxi-2-metilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 29b se obtiene 1- [3-tosiloxi-2-metilpropanoil] -L-prolina.

Ejemplo 1541- [3-acetiltio-2-metilpropanoil] -L-prolina

Se añade 1- [3-tosiloxi-2-metilpropanoil] -L-prolina (3,5 g) a una solución de ácido tiolacético (1,14 g) y trietilamina (3,5 ml) en acetato de etilo (20 ml). La solución se mantiene a 50° durante tres horas, se enfría, se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava con ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se seca y concentra hasta sequedad a vacío. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se añade dicitclohexilamina. El precipitado cristalino se recristaliza en isopropanol proporcionando la sal de dicitclohexilamina de la 1- [3-acetiltio-2-D-metilpropanoil] -L-prolina, p. de f. 137-133°, $[\alpha]_D^{25}$ - 67° (C 1,4, EtOH). Esta sal se convierte en el ácido libre, p. de f. 83-85° (se obtiene una forma isomorfa de p. de f. 104-105° si la solución de cristalización se siembra con material de elevado punto de fusión).

Ejemplo 155Ester t-butílico de la 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina

A una solución agitada de 1,71 g (10 milimoles) del éster t-butílico de L-prolina y 1,35 g (10 milimoles) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol en 20 ml de N,N'-dimetilformamida a 0-5° se añaden 2,06 g (10 milimoles) de N,N'-dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita durante 10 minutos, seguido por adición de 1,06 g (10 milimoles) de ácido 3-mercaptopropanoico en 2 ml de N,N'-dimetilformamida. La mezcla se agita a continuación a 0-5° durante 1 hora y a temperatura ambiente durante toda una noche.

La N,N'-dicitclohexilurea precipitada se separa por

1 filtración y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava exhaustivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se seca y se concentra a vacío hasta 2,5 g de aceite.

5 El aceite se recoge en acetato de etilo-hexano 1:1 y se aplica a una columna de gel de sílice (100 g). La elución con acetato de etilo-hexano 1:1 proporciona 1,40 g (54%) del éster t-butílico de 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina en forma de un aceite, que cristaliza al reposar. La
10 recristalización en éter-hexano proporciona 0,9 g de sólido cristalino incoloro, p. de f. 55-60°, idéntico al compuesto del Ejemplo 17.

Ejemplo 156

1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina

15 Una solución de 75 mg (0,27 milimoles) de 1-[3-[[(etilamino)carbonil] tio] propanoil] -L-prolina en 1 ml de hidróxido de amonio concentrado y 1 ml de agua se deja reposar a la temperatura ambiente durante 18 horas bajo ar-
20 gón. La solución se diluye con una pequeña cantidad de agua y se extrae con éter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado frío y se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secan y se concentran a vacío dando un compuesto idéntico al producto del Ejemplo 18. Cro-
25 matografía en capa delgada (gel de sílice; benceno:ácido acético 7:3) $R_f = 0,4$.

Ejemplo 157

Metacriloil-L-prolina

30 Se disuelve L-prolina (23,0 g, 0,2 moles) en 100 ml de agua y se agita en un baño de hielo. Se añade gota a gota cloruro de metacriloil (19,6 ml, 0,2 moles) en 25 ml de metilisobutilcetona durante 3 horas. Se añade

1 una solución de hidróxido de sodio (2N) simultáneamente,
manteniendo el pH de la mezcla de reacción a 7,0. La adi-
ción de la base se continúa durante 4 horas después de que
se haya completado la adición del cloruro de ácido. La mez-
5 cla de reacción se ajusta a pH 5 con HCl concentrado y se
extrae con acetato de etilo. La capa acuosa se acidifica
luego a pH 2,5 y se extrae exhaustivamente con acetato de
etilo. Los extractos ácidos se lavan con salmuera y se se-
can ($MgSO_4$). La solución de acetato de etilo se trata con
10 dicitclohexilamina (40 ml) y se enfría bruscamente durante
toda la noche. El precipitado blanco resultante se filtra
y seca, proporcionando 29 g (39%) de sólido blanco, p. de
f. 202-210°. El sólido se cristaliza en 1,5 litros de ace-
tonitrilo/isopropanol 3:1 proporcionando 19,7 g de sal de
15 dicitclohexilamina de la metacriloil-L-prolina en forma de
agujas blancas finas, P. de F. 202-210°.

La sal se disuelve en agua/acetato de etilo y la
mezcla se acidifica con HCl concentrado. La suspensión re-
sultante se filtra para separar un precipitado blanco fino
20 que se lava bien con acetato de etilo. El filtrado se satu-
ra con cloruro de sodio y se extrae exhaustivamente con
acetato de etilo. Los extractos se lavan con salmuera, se
secan ($MgSO_4$) y se evaporan hasta que solidifica un aceite
transparente. La cristalización en acetato de etilo/hexano
25 proporciona 7,5 g (83%) de metacriloil-L-prolina en forma
de un sólido cristalino blanco, p. de f. 89-93°. Se obtie-
ne una muestra analítica por recristalización, p. de f.
95-98°.

Ejemplo 1581-(3-acetiltio-2-D-metilpropanoil)-L-prolina

Se disuelve metacriloil-L-prolina (183 mg, 0,001 mol) en ácido tiolacético (0,5 ml) y se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se evapora a vacío hasta un residuo amarillo. La cromatografía en capa delgada preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol/ácido acético 90:5:5) permite aislar un aceite transparente (240 mg) como fracción principal. La CCD (diclorometano/metanol/ácido acético 90:5:5) muestra que este material es 1-(3-acetiltio-2-DL-metilpropanoil)-L-prolina correspondiente al producto del Ejemplo 29B. $R_f = 0,35$; (benceno/ácido acético 75:25) $R_f = 0,38$.

El aceite se disuelve en 3 ml de acetonitrilo, se trata con dicitclohexilamina hasta que la solución es básica, y se enfría bruscamente. Se recoge un sólido cristalino blanco (106 mg), p. de f. 175-181°. La cristalización en isopropanol proporciona la sal de dicitclohexilamina de 1-(3-acetiltio-2-D-metilpropanoil)-L-prolina, p. de f. 187-188°, idéntica al producto del Ejemplo 29A.

Ejemplo 1591-[ditiobis-(2-metil-3-propanoil)]-bis-L-prolina

Sustituyendo el ácido 3-acetiltio-2-metilpropanoico por el ácido 3,3'-ditiobis-2-metilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 29B, se obtiene 1-[ditiobis-(2-metil-3-propanoil)]-bis-L-prolina.

Ejemplo 1601-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina

Se añade zinc en polvo (10,0 g) a una suspensión

1 del producto del Ejemplo 159 (5,0 g) en 100 ml de ácido
sulfúrico 1,0 N y la mezcla se agita a 18° durante 4 horas
bajo una capa de nitrógeno. La solución se filtra a conti-
nuación, se lava el zinc con agua (20 ml) y los filtrados
5 reunidos se extraen con cloruro de metileno (3 x 75 ml).
Los líquidos de lavado de cloruro de metileno se vuelven a
extraer con agua (25 ml) y a continuación la solución orgá-
nica se concentra hasta un aceite. Este aceite se recoge
en acetato de etilo (20 ml) y se filtra. Se añade hexano
10 (15 ml) al filtrado y la mezcla se agita durante 15 minu-
tos. Después de este tiempo, se añade un volumen adicio-
nal de hexano (30 ml) y la solución se enfría a 5° duran-
te 1 hora. La mezcla se filtra a continuación y el produc-
to se lava con hexano. (2 x 10 ml) y se seca dando 4,17 de
15 cristales blancos del producto, 1-(3-mercapto-2-metilpropa-
noil)-L-prolina. CCD, $R_F = 0,60$ (sistema disolvente: ben-
ceno/ácido acético 75:25).

Ejemplo 161

Ácido 3-benciltio-2-metilpropanoico

20 Sustituyendo p-metoxi- α -toluenotiol por α -tolueno-
tiol en el procedimiento del Ejemplo 149, se obtiene el
ácido 3-benciltio-2-metilpropanoico.

Ejemplo 162

Ester terc-butílico de la 1- / 3-(benciltio)-2-metilpropa- noil / -L-prolina

25 Sustituyendo el ácido 3- / (4-metoxifenil)metiltio /
-2-metil-propanoico por el ácido 3-benciltio-2-metilpropa-
noico en el procedimiento del Ejemplo 150, se obtiene el
30 éster terc-butílico de la 1- / 3-(benciltio)-2-metilpropa-

noil] -L-prolina.

Ejemplo 163

1- [3-(benciltio)-2-metilpropanoil] -L-prolina

Se disuelve el éster terc-butílico de la 1- [3-(benciltio)-2-metilpropanoil] -L-prolina (7,8 g) en una mezcla de anisol (55 ml) y ácido trifluoroacético (110 ml). Después de una hora de almacenamiento a la temperatura ambiente, el disolvente se separa a vacío y el residuo se disuelve en éter, se lava varias veces con cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad a vacío proporcionando 1- [3-(benciltio)-2-metilpropanoil] -L-prolina, $R_f = 0,5$ (gel de sílice, benceno/ácido acético 3:1) $R_f = 0,5$. (gel de sílice, metiletilcetona/ácido acético/piridina/agua 14:1:2:1).

Ejemplo 164

1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina

Se pone en suspensión 1- [3-(benciltio)-2-metilpropanoil] -L-prolina (0,1 g) en amoníaco líquido hirviente (10 ml) y se añaden pequeños trozos de sodio con agitación hasta un color azul persistente. El color se hace desaparecer con unos cuantos cristales de sulfato de amonio y el amoníaco se deja evaporar bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disuelve en una mezcla de ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se seca y concentra hasta sequedad a vacío proporcionando 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina. $R_f = 0,35$ (gel de sílice; benceno/ácido acético 3:1) $R_f = 0,5$ (gel de sílice; metiletilcetona/ácido acético/piridina/agua (14:1:2:1) idéntica al compuesto del Ejemplo 34.

Ejemplo 165Ácido 3-trifenilmetiltio-2-metilpropanoico

Una solución de ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico (1,2 g) y cloruro de tritilo (2,9 g) en cloruro de metileno (50 ml) se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 20 minutos y a continuación se evapora hasta sequedad a vacío y se disuelve el residuo en bicarbonato de sodio acuoso saturado y la solución se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica a pH 3 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y concentra hasta sequedad dando el ácido 3-trifenilmetiltio-2-metilpropanoico. R_f 0,8 (gel de sílice, benceno/ácido acético 3:1).

Ejemplo 166Ester terc-butílico de la 1-[3-(trifenilmetiltio)-2-metilpropanoil]-L-prolina

Sustituyendo el ácido 3-[4-metoxifenil]metiltio-2-metilpropanoico por el ácido 3-trifenilmetiltio-2-metilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 150, se obtiene el éster terc-butílico de la 1-[3-(trifenilmetiltio)-2-metilpropanoil]-L-prolina.

Ejemplo 1671-[3-(trifenilmetiltio)-2-metilpropanoil]-L-prolina

Se disuelven el ácido 3-trifenilmetiltio-2-metilpropanoico (1,8 g) y N,N'-carbonildiimidazol (0,8 g) en tetrahidrofurano (10 ml) con agitación a la temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la solución se añade a una mezcla de L-prolina (0,6 g) y N-metil-morfolina (1 g) en dimetilacetamida (20 ml). La mezcla resultante se agi-

1 ta durante una noche a temperatura ambiente, se concentra
hasta sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de
acetato de etilo y bisulfato de potasio acuoso al 10%. La
5 capa orgánica se separa y seca y se concentra hasta sequedad
a vacío obteniéndose la 1- [3-(trifenilmetiltio)-2-
metilpropanoil] -L-prolina $R_f = 0,4$, (gel de sílice, ben-
ceno/ácido acético 3:1), $R_f 1,0$ (gel de sílice, metiletil-
cetona/ácido acético/piridina/agua 14:1:2:1).

10 Ejemplo 168

1- [3-mercapto-2-metilpropanoil] -L-prolina

Se disuelve el éster terc-butílico de la 1- [3-
(trifenilmetiltio)-2-metilpropanoil] -L-prolina (5 g) en
una mezcla de anisol (55 ml) y ácido trifluoroacético
15 (110 ml). Después de una hora de almacenamiento a la tem-
peratura ambiente, los disolventes se separan a vacío y
el residuo se aplica a una columna de gel de sílice equi-
librada con benceno: ácido acético (75:25) y se eluye con
el mismo disolvente. Las fracciones correspondientes al
20 componente con $R_f 0,40$ (CCD, gel de sílice con el mismo
sistema) se agrupan y concentran hasta sequedad proporci-
onando 1- [3-mercapto-2-metilpropanoil] -L-prolina. R_f
0,62 (gel de sílice, cloroformo/metanol:ácido acético:
agua 50:40:10), idéntico al compuesto del Ejemplo 34.

25 Ejemplo 169

Acido 3-(tetrahidropiran-2-iltio)-2-metilpropanoico

A una solución de ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico
(2,4 g) y 2,3-dihidro-4H-pirano destilado reciente-
mente (1,9 g) en benceno (60 ml), se añade eterato de tri-
30 fluoruro de boro (2,8 g). Después de dos horas, se añade

1 carbonato de potasio (4 g), la mezcla se agita y se filtra.
El filtrado se concentra hasta sequedad proporcionando el
ácido 3-(tetrahidropiran-2-iltio)-2-metilpropanoico.

5 Ejemplo 170

1- [3-(tetrahidropiran-2-iltio)-2-metilpropanoil] -L-
prolina

Sustituyendo el ácido 3-trifenilmetiltio-2-metil-
propanoico por el ácido 3-(tetrahidropiran-2-iltio)-2-me-
10 tilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 167, se ob-
tiene la 1- [3-(tetrahidropiran-2-iltio)-2-metilpropanoil]
-L-prolina. R_f : 0,8 (gel de sílice, benceno/ácido acético
3:1), R_f : 0,75 (gel de sílice, metiletilcetona/ácido acé-
tico/piridina/agua; 14:1:2:1).

15 Ejemplo 171

1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina

Una solución de 1- [3-(tetrahidropiran-2-iltio)
-2-metilpropanoil]-L-prolina (1 g) en una mezcla de meta-
20 nol (25 ml) y ácido clorhídrico concentrado (25 ml) se con-
serva a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Los
disolventes se separan a vacío proporcionando 1-(3-mercap-
to-2-metilpropanoil)-L-prolina. R_f : 0,35 (gel de sílice,
benceno/ácido acético, 3:1), R_f 0,5 (gel de sílice, metile-
25 tilecetona/ácido acético/piridina/agua, 14:1:2:1) idéntico
al compuesto del Ejemplo 34.

Ejemplo 172

Acido 3-acetamidometiltio-2-metilpropanoico

30 Se disuelven ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico
(2,4 g) y N-hidroximetilacetamida (1,8 g) en ácido tri-

1 fluoroacético y la solución se conserva a temperatura ambiente durante 1 hora. El ácido trifluoroacético se separa a vacío y el residuo se seca a vacío sobre el hidróxido de potasio proporcionando el ácido 3-acetamidometiltio-2-
5 metilpropanoico.

Ejemplo 173

1- [3-(acetamidometiltio)-2-metilpropanoil] -L-prolina

Sustituyendo el ácido 3-(tetrahidropiran-2-il-tio)-2-metilpropanoico por el ácido 3-acetamidometiltio-2-metilpropanoico en el procedimiento del Ejemplo 170 se obtiene la 1- [3-(acetamidometiltio)-2-metilpropanoil] -L-prolina. R_F 0,2 (gel de sílice, benceno/ácido acético 3:1)
10 R_F 0,3 (gel de sílice, metiletilcetona/ácido acético/piridina/agua 14:1:2:1).

Ejemplo 174

1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina

Se disuelven 1- [3-(acetamidometiltio)-2-metilpropanoil] -L-prolina (1,4 g) y acetato mercurico (1,93 g)
20 en una mezcla de ácido acético (25 ml) y agua (25 ml). Después de una hora de agitación en un baño de vapor, se burbujea sulfuro de hidrógeno a su través hasta que se observa que no hay más precipitación de sulfuro mercurico. La mezcla se filtra, el precipitado se lava con etanol y
25 el filtrado se concentra hasta sequedad a vacío proporcionando 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina. R_F : 0,35 (gel de sílice, benceno/ácido acético 3:1); R_F : 0,5 (gel de sílice, metiletilcetona/ácido acético/piridina/agua 14:1:2:1) idéntico al compuesto del Ejemplo 34.

Ejemplo 175Ester terc-butílico de la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina

A la solución fría (5°) de 1,2 g (10 milimoles) del ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico y 1,7 g (10 milimoles) del éster terc-butílico de la L-prolina en 25 ml de diclorometano se añaden en porciones 2,26 g de dicitclohexilcarbodiimida en 5 ml de diclorometano. Después de dos horas a la temperatura ambiente, se añaden 5 gotas de ácido acético, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta un residuo aceitoso. Este residuo se recoge en 20 ml de éter de petróleo-acetato de etilo (3:1) y se aplica a una columna de gel de sílice de 150 ml preparada en éter de petróleo. La fracción eluida con éter de petróleo-acetato de etilo (1:1) contiene el producto, éster terc-butílico de la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina. Esta fracción (0,6 g) se seca sobre P_2O_5 a vacío durante 12 horas. R_f 0,6 (gel de sílice, benceno/ácido acético 3:1), R_f 0,8 (gel de sílice, metiletilcetona/ácido acético/piridina/agua 14:1:2:1).

Ejemplo 1761-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina

Sustituyendo el éster terc-butílico de la 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina por el éster terc-butílico de la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina en el procedimiento del Ejemplo 180, se obtiene la 1-(3-mercapto-2-metilpropanoil)-L-prolina. R_f 0,35 (gel de sílice, benceno/ácido acético 3:1), R_f 0,5 (gel de sílice, metiletilcetona/ácido acético/piridina/agua 14:1:2:1), idéntico al

1 compuesto del Ejemplo 34.

La forma racémica del producto final en cualquiera de los ejemplos anteriores se produce utilizando la forma DL del aminoácido de partida en lugar de la forma L.

5 De modo similar, la forma D de los productos finales en cualquiera de los ejemplos anteriores se produce utilizando la forma D del aminoácido de partida en lugar de la forma L.

10 Ejemplo 177

1000 tabletas conteniendo cada una 100 mg de l-(2-mercaptopropanoil)-L-prolina se producen a partir de los ingredientes siguientes:

l-(2-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

15 La l-(2-mercaptopropanoil)-L-prolina y el almidón de maíz se mezclan con una solución acuosa de la gelatina. La mezcla se seca y tritura hasta un polvo fino. El Avicel y a continuación el estearato de magnesio se mezclan con la granulación. Esta se comprime luego en una tableta formando 1000 tabletas, conteniendo cada una 100 mg de ingrediente activo.

25 Ejemplo 178

Sustituyendo la l-(2-mercaptopropanoil)-L-prolina por 100 g de l-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina en el Ejemplo 177, se producen 1000 tabletas conteniendo cada una 100 mg de la l-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-

1 -L-prolina.

Ejemplo 179

1000 tabletas conteniendo cada una 200 mg de la
 1-(2-mercaptoacetil)-L-prolina se producen a partir de los
 5 ingredientes siguientes:

1-(2-mercaptoacetil)-L-prolina	200 g
Lactosa	100 g
Avicel	150 g
Almidón de maíz	50 g
10 Estearato de magnesio	5 g

La 1-(2-mercaptoacetil)-L-prolina, lactosa y Avi-
 cel se mezclan, a continuación se mezclan a su vez con el
 almidón de maíz, se añade estearato de magnesio. La mez-
 cla seca se comprime en una prensa para tabletas formando
 15 1000 tabletas de 505 mg conteniendo cada una 200 mg de in-
 grediente activo. Las tabletas se revisten con una solu-
 ción de Methocel E 15 (metilcelulosa) que incluye como co-
 lorante una laca que contiene colorante amarillo nº 6.

Ejemplo 180

20 Cápsulas de gelatina de dos piezas nº 1 que con-
 tienen cada una 250 mg de 1-(2-mercaptopropanoil)-L-pro-
 lina se rellenan con una mezcla de los ingredientes si-
 guientes:

1-(2-mercaptopropanoil)-L-prolina	250 mg
25 Estearato de magnesio	7 mg
Lactosa USP*	193 mg

*Farmacopea de EE.UU.

30

Ejemplo 181

Se produce una solución inyectable como sigue:

1-(2-mercaptopropanoil)-L-prolina	500 mg
Metil-paraben	5 g
Propil-paraben	1 g
Cloruro de sodio	25 g
Agua para inyección	c.s. 5 l.

La sustancia activa, conservadores y el cloruro de sodio se disuelven en 3 litros de agua para inyección y a continuación el volumen se lleva hasta 5 litros. La solución se filtra a través de un filtro estéril y se rellena asépticamente en viales previamente esterilizados que se cierran luego con cierres de caucho previamente esterilizados. Cada vial contiene 5 ml de solución en una concentración de 100 mg de ingrediente activo por ml de solución para inyección.

Ejemplo 182

Sustituyendo la 1-(2-mercaptopropanoil)-L-prolina por 100 g de 1,1'-[ditiobis(2-D-metil-3-propanoil)]-bis-L-prolina en el Ejemplo 177, se producen 1000 tabletas, conteniendo cada una 100 mg de la 1,1'-[ditiobis(2-D-metil-3-propanoil)]-bis-L-prolina.

Cada uno de los productos de los Ejemplos puede formularse de modo similar empleando en lugar del ingrediente activo de los Ejemplos 177, 179, 180 o 181.

1

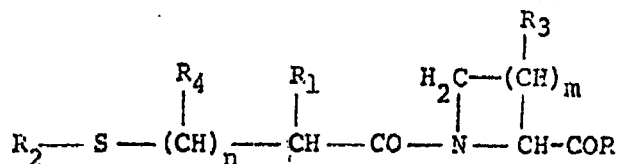
REIVINDICACIONES

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 prolina y compuestos afines de la fórmula



15

en la que R es hidroxilo, NH_2 o alcoxi inferior; R_1 y R_4 es cada uno hidrógeno, alcohol inferior, fenilo o fenilo-alcohol inferior; R_2 es hidrógeno, alcohol inferior, fenilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente de fenilo es halógeno, alcohol inferior o alcoxi inferior, fenilo-alcohol inferior, difenilo-alcohol inferior, trifenilo-alcohol inferior, alcohol inferior-tiométilo, fenilo-alcohol inferior-métilo, alcanoilamido inferior-métilo,

20

25

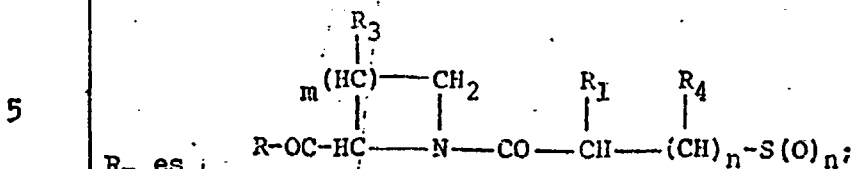
$R_5 - \overset{O}{\parallel} C -$, $R_5 - \overset{M}{\parallel} C -$, $R_5 - NH - \overset{M}{\parallel} C -$, $R_6 - S -$ o $R_7 : R_3$ es hidrógeno, hidroxilo o alcohol inferior; R_5 es alcohol inferior, fenilo o fenilo-alcohol inferior; R_6 es alcohol inferior, fenilo, fenilo sustituido, en el que el sustituyente de fenilo es halógeno, alcohol inferior o alcoxi inferior,

30

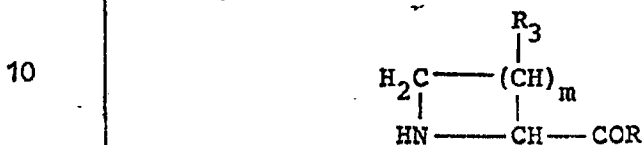
140278



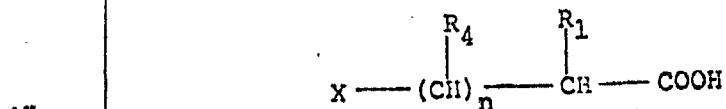
1 hidroxil-alcoholo inferior o amino (carboxi)-alcoholo inferior;



M es O o S; m es 1, 2 ó 3; n y p cada uno es 0, 1 ó 2; y sus sales básicas, en el que un compuesto de la fórmula



se acila con un ácido de la fórmula



en la que X es bromo, cloro, yodo o tosilo, y el producto resultante se somete luego a una reacción de desplazamiento con el anión de un tiol o tioácido de la fórmula

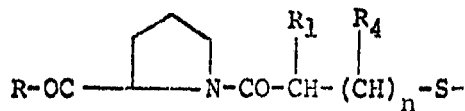


2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que dicha acilación se efectúa en presencia de un agente de copulación.

25 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el ácido está en una forma activada.

30 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que R es hidroxil o alcoxi inferior; R₁ es hidrógeno o alcoholo inferior; R₂ es hidrógeno, R₅-CO, R₆-S- o R₇; R₃ y R₄ cada uno es hidrógeno; R₅ es alcoholo inferior o fenilo; R₆ es alcoholo inferior; R₇ es

1

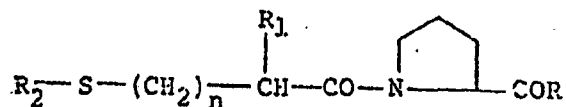


5 en la que R, R₁ y R₄ tienen los mismos significados anteriores; m es 2 y n es 0, 1 ó 2.

5^a.-- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a-3^a; en el que R₃ y R₄ cada uno es hidrógeno.

10 6^a.-- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a-3^a, en el que m es 2 y R₃ es hidrógeno.

7^a.-- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a-3^a, en el que el producto es de la fórmula



15

en la que R es hidroxilo o alcoxi inferior; R₁ es hidrógeno o alcoholilo inferior; R₂ es hidrógeno o alcanilo inferior; n es 0, 1 ó 2; y sus sales fisiológicamente aceptables.

20 8^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo.

9^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que n es 1.

10^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R₂ es hidrógeno o alcanilo inferior.

25 11^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R₂ es hidrógeno.

12^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R₂ es acetilo.

13^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R₁ es hidrógeno o alcoholilo inferior.

30

140278

1 14^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R_1 es hidrógeno o metilo.

5 15^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo y R_1 es hidrógeno o metilo.

16^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo, R_1 es hidrógeno o metilo, R_2 es hidrógeno o acetilo y n es 0, 1 ó 2.

10 17^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo, R_1 y R_2 cada uno son hidrógeno y n es 0.

18^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es acetilo y n es 1.

15 19^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo, R_1 es metilo, R_2 es acetilo y n es 1.

20 20^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo, R_1 y R_2 cada uno son hidrógeno y n es 1.

21^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo, R_1 es metilo, R_2 es hidrógeno y n es 1.

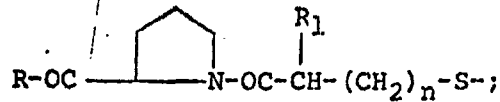
25 22^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que R es hidroxilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es benzoilo y n es 1.

23^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7^a, en el que el producto está en la forma I.

30 24^a.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21^a, en el que la prolina está en la forma I.

1 25^a.— Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a-3^a, en el que R es hidroxilo, R₁ es hidrógeno, R₂ es alcoholito inferior y n es 1.

5 26^a.— Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a-3^a, en el que R₂ es



10 cada R es hidroxilo, cada R₁ es hidrógeno o alcoholito inferior y cada n es 0 a 2.

27^a.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26^a, en el que cada R es hidroxilo; cada R₁ es hidrógeno y cada n es 1.

15 28^a.— Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a-3^a, en el que el producto es 1-(3-mercaptopropanoilo)-L-prolina.

29^a.— Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1^a-3^a, en el que el producto es 1,1'-[ditiobis (2-D-metil-3-propanoilo)]-bis-L-prolina.

20 30^a.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20^a, en el que la prolina está en la forma L.

31^a.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19^a, en el que la prolina está en la forma L.

25 32^a.— Un procedimiento para preparar derivados de prolina y compuestos afines.

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

Esta Memoria consta de NOVENTA Y CUATRO hojas es-

P-

Hoja núm. 94

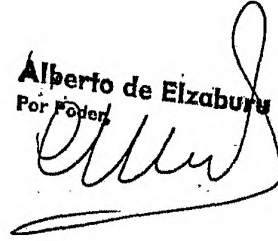
1

critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. FEB. 1978
P.A.

5

Alberto de Elizaburu
Por Poder



10



20

25

30

140278

VAL