

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	2-AGOSTO-1982	
8306098		



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:	62 FECHA	63 PAIS
61 NUMERO		
187.992	17-9-1980	ESTADOS UNIDOS
295.135	21-8-1981	ESTADOS UNIDOS
I. A. Cl.: C07C 103/52, A61K 37/02		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	64 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		Nº 505.545 del 16-Septbre-1981

64 TITULO DE LA INVENCION

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINOACIDOS UTILES COMO AGENTES ANTIHIPERTENSORES "

71 SOLICITANTE (ES)

UNIVERSITY OF MIAMI

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Coral Gables, FLORIDA, ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

James Walter Ryan y Alfred Chung, quienes cedieron sus derechos para España a la firma solicitante.

73 TITULAR (ES)

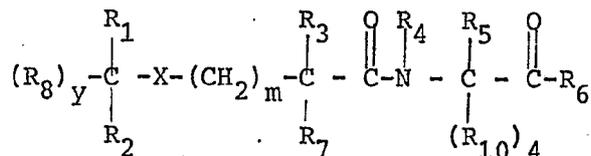
74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen nuevos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, que son de fórmula general:



donde X es S, O o NR<sub>9</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman con el grupo -N-C- una estructura cíclica de 4-6 miembros como la que se describe en la memoria y los otros sustituyentes R están seleccionados entre diversos grupos descritos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El enzima convertidor de la angiotensina (peptidil-dipéptido-hidrolasa, al que nos referiremos en adelante como ACE) desempeña un papel central en la fisiología de la hipertensión. El enzima es capaz de convertir el decapeptido angiotensina I, cuya secuencia es la siguiente:

AspArgValTyrIleHisPropheHisLeu

en un octapéptido, la angiotensina II, por separación del grupo HisLeu carboxi-terminal. Los símbolos de los radicales químicos anteriores y otros utilizados en esta memoria están explicados en la siguiente tabla. En todos los casos, también se utiliza aquí algunas veces el símbolo de un aminoácido para referirse a un radical monovalente o divalente de dicho ácido y los expertos en este campo comprenderán fácilmente el contexto de cada uso específico.

Ala = alanina

Arg = arginina

Asp = ácido aspártico

Aze = azetidina

Boc = t-butiloxicarbonilo

1

Cbo = carbobenciloxi

Cys = cisteina

<Glu = ácido piro-L-glutámico

Glu = ácido glutámico

5

Gly = glicina

Hip = ácido hipúrico (benzoilglicina)

His = histidina

Ile = isoleucina

Leu = leucina

10

Lys = lisina

Let = metionina

Orn = ornitina

Phe = fenilalanina.

Pip = ácido pipercolínico

15

Pro = prolina

Δ Pro = 3,4-deshidroprolina

Ser = serina

Thr = treonina

Thy = tironina

20

Tos = tosilo

Trp = triptófano

Tyr = tirosina

Val = valina

Pht = ftaloílo

25

ACE = enzima convertidor de la angiotensina

Hepes = ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico.

30

La angiotensina I se forma por acción del enzima renina, una endopeptidasa encontrada en el riñón, otros tejidos y el plasma, sobre una  $\alpha$ -2-globulina sérica. La presión

1 sanguínea es afectada por ciertos péptidos que se encuentran  
en la sangre. Uno de ellos, la angiotensina II, es un poten-  
te agente presor (elevador de la presión sanguínea). Otro,  
5 la bradikinina, un nonapéptido con la secuencia ArgProProGly-  
Phe-SerProPheArg, es un potente agente depresor (reductor de  
la presión sanguínea). Además de un efecto presor directo,  
la angiotensina II estimula la liberación de la aldosterona  
que tiende a elevar la presión sanguínea produciendo la re-  
tención de sales y humores extracelulares. La angiotensina  
10 II se encuentra en cantidades mensurables en la sangre de los  
humanos normales. Sin embargo, se encuentra a concentracio-  
nes elevadas en la sangre de los pacientes de hipertensión  
renal.

15 El nivel de actividad del ACE es normalmente supe-  
rior a la cantidad necesaria para mantener los niveles ob-  
servados de angiotensina II, tanto en el hombre normal como  
en el hipertenso. Sin embargo, se ha hallado que se consigue  
una significativa reducción de la presión sanguínea en los  
pacientes hipertensos por tratamiento con los inhibidores  
20 del ACE. { Gavras, I., y col., New Engl. J: Med. 291, 817  
(1974) }.

25 El ACE es una peptidildipéptido-hidrolasa. Cataliza  
la hidrólisis del penúltimo enlace peptídico en el extremo  
C-terminal de diversos tripéptidos acilados y polipéptidos  
mayores con un grupo  $\alpha$ -carboxilo no bloqueado. La acción del  
ACE da lugar a la escisión hidrolítica del penúltimo enlace  
peptídico a partir del extremo carboxi-terminal, formándose  
como producto de reacción un dipéptido y un residuo.

30 La reactividad del enzima varía considerablemente  
con el substrato. Por lo menos un tipo de enlace peptídico,

1 donde el nitrógeno ha sido suministrado por la prolina, no  
es hidrolizado en absoluto. La constante de Michaelis apa-  
rente (Km) varía de un substrato a otro en varios órdenes  
5 de magnitud. Para una discusión general de los parámetros  
cinéticos de las reacciones catalizadas por enzimas, véase  
Lehninger, A., Biochemistry, segunda edición, Worth Publis-  
hers, Inc., New York, 1975, págs. 189-195. Muchos péptidos  
que son llamados inhibidores de la conversión enzimática de  
10 la angiotensina I en angiotensina II son de hecho substrato  
con una Km menor que la de la angiotensina I. Estos pép-  
tidos deberían ser denominados más apropiadamente substratos  
competitivos. Son ejemplos de substratos competitivos la  
bradikina y el péptido BPP<sub>5a</sub> (también llamado SQ20475) pro-  
cedente del veneno de serpiente, cuya secuencia es <GluLys-  
15 TrpAlaPro.

Ondetti y col., en la patente estadounidense núm.  
3.832.337, concedida el 27 de Agosto de 1974, han demostrado  
que numerosos derivados peptídicos sintéticos son inhibidores  
del ACE. El papel del ACE en la patogénesis de la hiperten-  
20 sión ha estimulado la búsqueda de inhibidores del enzima que  
podrían actuar como fármacos antihipertensivos. Véanse, por  
ejemplo, las patentes estadounidenses 3.891.616, 3.947.575,  
4.052.511 y 4.053.651. Un inhibidor muy eficaz, con gran  
actividad biológica cuando se administra por vía oral, es la  
25 D-3-metilpropanoil-L-prolina, denominada SQ14225 o "captopril",  
descrita en la patente estadounidense 4.046.889 de Ondetti y  
col., concedida el 6 de Septiembre de 1977, y en los artí-  
culos científicos de Cushman, D.W. y col., Biochemistry 16,  
5484 (1977) y por Ondetti, M. y col., en Science 196, 441  
30 (1977). Se ha indicado que el inhibidor SQ14225 presenta un

1 valor de la  $I_{50}$  de  $2,3 \times 10^{-8}$  M. El valor de  $I_{50}$  registrado  
por Cushman y col., supra, es la concentración de inhibidor  
requerida para producir una inhibición del 50 % del enzima  
5 bajo un sistema analítico homologado que contiene substrato  
a un nivel sustancialmente por encima de Km. Se sobreentien-  
de que los valores de la  $I_{50}$  son directamente comparables  
cuando todos los factores potenciales que afectan a la reac-  
ción se mantienen constantes. Estos factores incluyen la  
fuente del enzima, su pureza, el substrato utilizado y su  
10 concentración y la composición del tampón de análisis. Todos  
los datos sobre la  $I_{50}$  registrados aquí se han obtenido con  
el mismo sistema analítico y el mismo enzima (ACE de la ori-  
na humana) y el mismo nivel de substrato y, por lo tanto,  
son internamente consistentes. Pueden observarse discrepan-  
15 cias con los datos obtenidos por otros investigadores. En  
realidad, estas discrepancias también se encuentran en la  
literatura, por razones desconocidas. Véanse, por ejemplo,  
los valores de  $I_{50}$  para el BPP<sub>9a</sub> registrados por Cushman,  
D.W. y col., *Experientia* 29, 1032 (1973) y por Dorer, F.E.  
20 y col., *Biochim. Biophys. Acta* 429, 220 (1976).

El modo de acción del SQ14225 se ha basado en un mo-  
delo del sitio activo del ACE desarrollado por analogía con  
el enzima relacionado y mejor conocido la carboxipeptidasa A.  
Se ha postulado que el sitio activo contiene un sitio catión-  
25 ico que se combina con el grupo carboxilo terminal del subs-  
trato y un bolso o garfio capaz de combinarse con la cadena  
lateral del aminoácido C-terminal y proporcionar una unión  
especialmente fuerte para el anillo heterocíclico de un res-  
to de prolina terminal. Se ha postulado un bolso similar para  
30 el penúltimo de este aminoácido y los datos publicados sugie-

1 ren un requisito estérico bastante estricto, ya que la forma  
D del inhibidor era sustancialmente más potente que su este-  
reoisómero o que los análogos 3-metilados y no sustituidos.  
5 Se ha creído que el grupo sulfhidrilo del inhibidor, para el  
que se postula que está combinado en el sitio activo próximo  
al centro catalítico, desempeña un papel central en la inacti-  
vación del enzima por combinación con el radical cinc que  
se sabe que es esencial para la actividad catalítica. Los sus-  
tituyentes sobre el grupo sulfhidrilo, tales como un grupo  
10 metilo, y un derivado S-acetilado reducen sustancialmente la  
potencia del inhibidor. Véase Cushman, D.W. y col., Bioche-  
mistry, supra.

15 El estudio in vitro del mecanismo mediante el cual  
actúan el SQ14225 y sus análogos inhibiendo al ACE ha sido  
estorbado por la inestabilidad de estas moléculas bajo las  
condiciones ambiente. Por ejemplo, se ha observado que una  
solución acuosa fresca a una concentración de, por ejemplo,  
20 1 mg/ml de SQ14225 a un pH de 8 aproximadamente se vuelve  
sustancialmente menos activa cuando se deja en reposo duran-  
te solamente 30 minutos y que la actividad continúa disminu-  
yendo a medida que la solución permanece en reposo durante  
periodos de tiempo mayores. Se cree que esta pérdida de acti-  
25 vidad es principalmente el resultado de la dimerización del  
SQ14225 que se produce en los grupos terminales sulfhidrilo,  
con lo que se forma un disulfuro que es en gran parte inacti-  
vo como inhibidor. Como el grupo sulfhidrilo libre es muy  
reactivo y puede ser fácilmente oxidado a radicales ácidos  
polares tales como grupos sulfona y sulfóxido, también pue-  
30 de ocurrir que la pérdida de actividad observada in vitro  
en las soluciones acuosas de SQ14225 dejadas en reposo sea

1 en cierta parte consecuencia de una o más de estas reaccio-  
nes de oxidación, con formación de una sulfona o de un sul-  
fóxido que no funcionan eficazmente como inhibidores del ACE.

5 Los informes sobre los ensayos clínicos del SQ14225  
de los que se dispone actualmente, algunos de los cuales se  
refieren a este compuesto con los nombres de "Captopril" o  
"Capoten", sugieren que el producto es suficientemente estable  
en los medios gástricos e intestinales normales de la mayo-  
ría de los pacientes para resultar un inhibidor efectivo  
10 del ACE cuando se administra por vía oral. Sin embargo, to-  
davía no está claro si puede haber un grupo de pacientes pa-  
ra los cuales el SQ14225 sea esencialmente ineficaz. Debido  
a la gran reactividad del grupo sulfhidrilo libre, el SQ14225  
podría formar fácilmente disulfuros mixtos con el suero, las  
15 proteínas celulares, los péptidos u otras sustancias que con-  
tienen grupos sulfhidrilo libres en los medios gástricos o in-  
testinales, además de la posibilidad de formación de dímeros  
o de reacciones de degradación oxidativa. Un disulfuro mixto  
con una proteína puede ser antigénico y, en realidad, se han  
20 observado clínicamente reacciones alérgicas ocasionales. Véa-  
se Gavras y col., New England J. Med. 298, 991 (1978). En el  
mejor de los casos, si se forman, los disulfuros y los pro-  
ductos de degradación oxidativa del SQ14225 cabe esperar que  
sean en gran parte ineficaces como inhibidores. Por consi-  
25 guiente, puede postularse que la respuesta a la dosis de  
SQ14225 puede variar con las condiciones de administración  
y de un paciente individual a otro. Además, por lo menos en  
algunos pacientes, pueden producirse efectos secundarios in-  
deseables y el mantenimiento de una concentración efectiva  
30 del inhibidor en el organismo puede resultar difícil de con-

1 trolar.

5 Los efectos adversos del SQ14225 en el hombre incluyen fiebre y erupciones (Gavras y col., supra). Hoorntje y col., The Lancet i, 1212-1214 (1980), describen la realización de biopsias renales sobre 13 pacientes tratados con SQ14225. Todas las biopsias presentan indicios de deposición de complejo inmune a lo largo de las membranas del basamento glomerular, aunque 9 de los 13 pacientes eran asintomáticos en el momento de la biopsia. Estos autores también discutieron las similitudes de sus hallazgos con los inducidos por otro fármaco con un grupo mercapto libre, la D-penicilamina.

10 En un esfuerzo para diseñar inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina que sean más estables que el captopril y menos tendentes a inducir efectos adversos como los de la D-penicilamina, los solicitantes prepararon y describieron en la solicitud de patente estadounidense copendiente número de serie 187.992, presentada el 17 de Septiembre de 1980, una serie de compuestos con una estructura de la cadena lateral análoga a la de un substrato eficaz para el enzima, el benzil-Phe-Ala-Pro. El compuesto análogo contiene una unión éter o tioéter y un carboximetilo sustituido adyacente al grupo éter o tioéter. En algunos compuestos, el grupo carboximetilo sustituido está reemplazado por el correspondiente grupo tiocarboximetilo o mercaptometilo sustituido.

25 Estos compuestos son estables y la duración de su acción es mucho más prolongada que la del captopril. Por lo tanto, los inhibidores de la solicitud de patente estadounidense número de serie 187.992 pueden ser utilizados para el tratamiento de la hipertensión con programas de dosificación  
30 menos frecuentes que los requeridos para el captopril y pue-

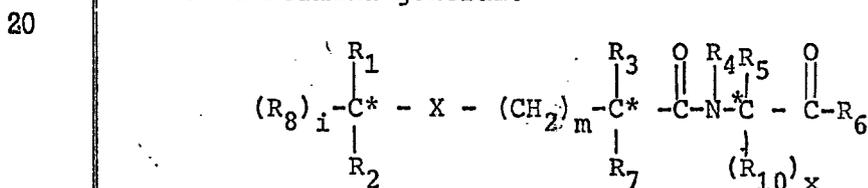
1 den ser administrados bajo condiciones menos rigurosamente controladas.

5 Patchett y col., en la solicitud de patente europea 79105015.6, número de publicación 0012401, publicada alrededor del 25 de Junio de 1980, describe derivados carboxialquildipeptídicos muy estrechamente relacionados con los compuestos de la solicitud de patente estadounidense número de serie 187.992, que presentan duraciones de acción en general similares en los ensayos in vitro.

10 Los solicitantes han descubierto ahora otros compuestos adicionales anteriormente no descritos, que están relacionados hasta cierto punto con los descritos con anterioridad. Por lo menos en algunos casos, estos compuestos son más eficaces y/o de acción más prolongada como inhibidores del ACE que cualquiera de los compuestos anteriormente descritos.

15 BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Se describen nuevos inhibidores del ACE que responden a la fórmula general:



25 donde x e y son 0 o 1; X puede ser S, O o N-R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub> puede ser -H o -CH<sub>3</sub>; m es 0 o 1 y R<sub>10</sub> es H, CH<sub>3</sub>, F, Cl o Br;

R<sub>2</sub> es COOH, CH<sub>2</sub>COOH, COSH, CH<sub>2</sub>COSH, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, una sal no tóxica fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, COOY, CH<sub>2</sub>COOY, COSY, CH<sub>2</sub>COSY, CH<sub>2</sub>SY o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SY, donde Y es fenilo, bencilo o un grupo alquilo de 1 a 5 áto-

30

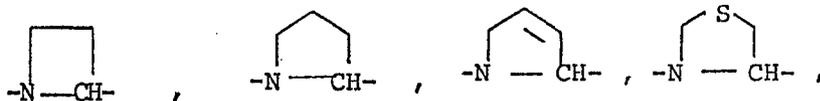
1

mos de carbono,  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{N} \\ \swarrow \quad \searrow \\ \text{A}_1 \quad \text{A}_2 \end{matrix}$  donde  $\text{A}_1$  y  $\text{A}_2$  pueden ser H, fenilo, bencilo o un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

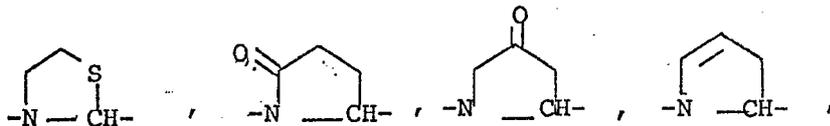
5

$\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  unidos forman un anillo con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están respectivamente enlazados, cuyo anillo presenta una de las siguientes estructuras:

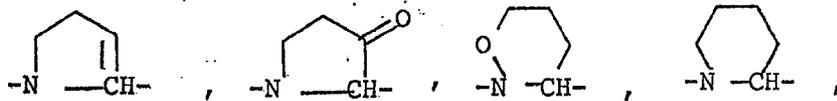
10



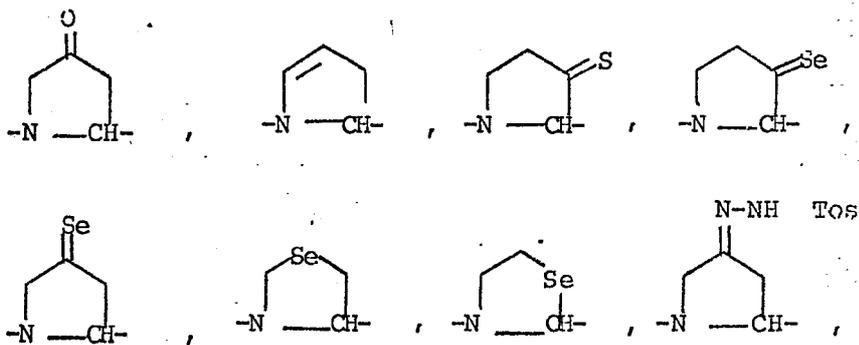
15



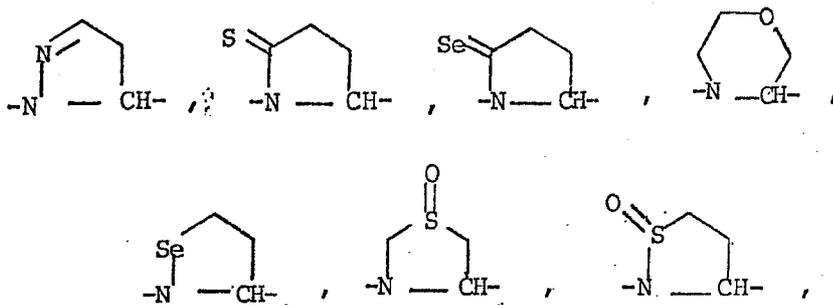
20

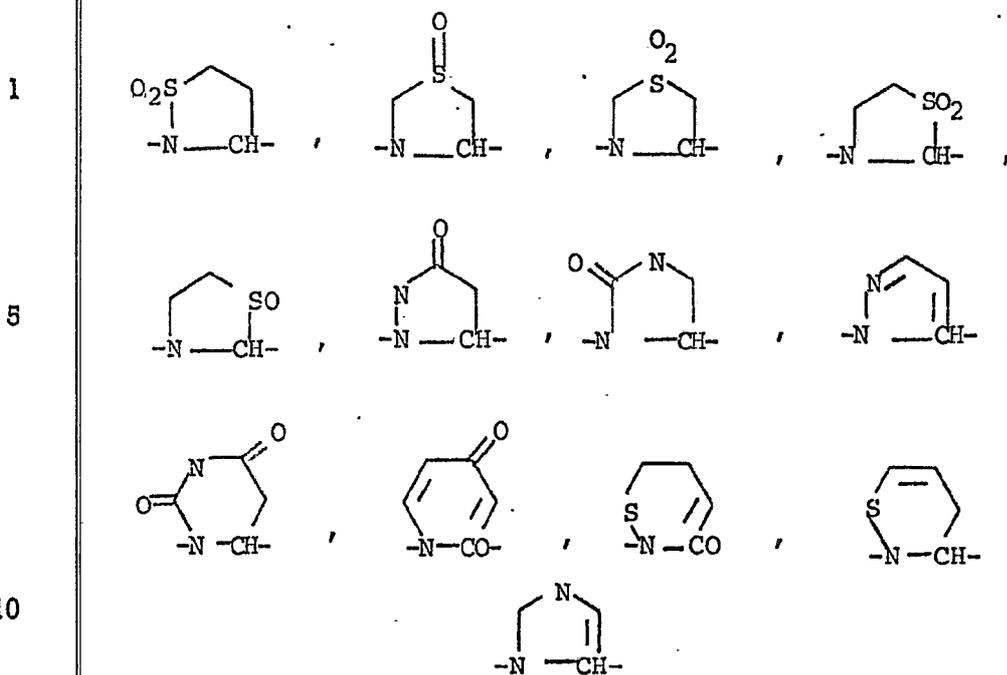


25



30





sobreentendiéndose que cualquiera de estas estructuras puede

estar monosustituída con -OH, -OCH<sub>3</sub>, F, -O-, -CCH<sub>2</sub>-,

15 , Cl, Br, I, fenilo, hidroxifenilo, -SH, -SCH<sub>3</sub>,

-S-, -SCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, propi-

lo, guanidino, nitroguanidino o tioguanidino y que los anillos de 5 o 6 miembros pueden estar disustituídos con -OH, F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub> o cualquier combinación de dos de estos sustituyentes;

25 R<sub>6</sub> es NH<sub>2</sub>, -OM o -SM, donde M puede ser H, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cualquier otro radical éster hidrolizable bajo las condiciones de los mamíferos in vitro a un grupo -OH, o un anión iónicamente combinado de una sal no tóxica fisiológicamente aceptable;

R<sub>7</sub> es Hg-CH<sub>3</sub>, halometilo, hidroximetilo, aminometilo o mercaptometilo;

30 R<sub>8</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, amino, halometilo, hidroximetilo, ami-

1 nometilo, dihalometilo, trihalometilo, mercaptometilo, metoxi-  
metilo, metiltiommetilo, metoxicarbonilmetilo, cianometilo,  
bencilo, acetoximetilo,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ , isobutilo, mercaptoalqui-  
5 lo de 2 o 3 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 o 3 áto-  
mos de carbono, etilo, acetiltioetilo, benzamido, acetamido,  
ftaloilaminoalquileno, donde el grupo alquileno contiene de  
1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilisoalquileno, donde  
el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono y el  
grupo isoalquileno contiene de 3 a 5 átomos de carbono, ben-  
10 zoilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-  
amido de 1 a 6 átomos de carbono, fenilamino o alquilamino  
de 1 a 6 átomos de carbono.

(A)  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y cada uno de  
ellos puede ser:

15 (i) alquileno mono-N-sustituído de 2 a 4 átomos de  
carbono, donde el N-sustituyente es benzofilo, Boc, Cbo, Tos,  
formilo o acetilo;

(ii) hidroxifenilo o hidroxifenil-alquileno ( $C_{1-6}$ ),  
20 hidroxialquileno de 1 a 4 átomos de carbono o sus análogos  
tiólicicos;

(iii) mercaptoalquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

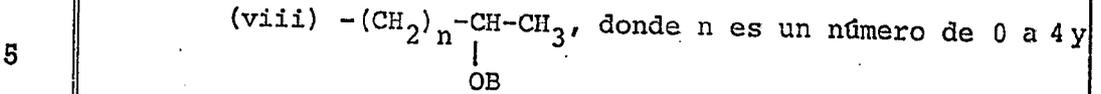
(iv) fenilalquileno donde el grupo alquileno es de  
1 a 6 átomos de carbono, alquilo  $C_{1-5}$  lineal o ramificado o  
25 fenilo;

(v) feniltioalquileno, fenoxialquileno, benciloxi-  
alquileno o benciltioalquileno donde el grupo alquileno es  
de 1 a 6 átomos de carbono;

(vi) alquiltioalquileno donde los grupos alquilo y  
alquileno son de 1 a 6 átomos de carbono;

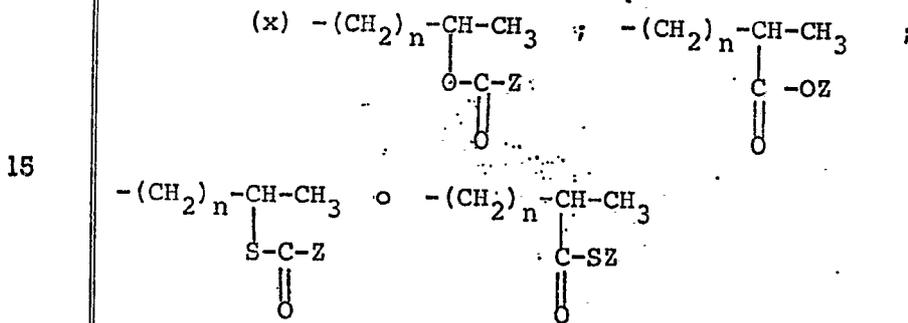
30 (vii) alcoxifenilo o alcoxibencilo donde el grupo

1 alcoxi es de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxifenilo, fenoxi-  
bencilo, benciloxibencilo o benciloxifenilo o un tioéster aná-  
logo de cualquiera de ellos;



B es H o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un  
análogo -SE del mismo;

10 (ix)  $-(CH_2)_pCOOZ$  o  $-(CH_2)_pCOSZ$ , donde p es un núme-  
ro de 0 a 3 y Z es H, fenilo, bencilo, alquilo de 1 a 6 áto-  
mos de carbono o un anión de una sal fisiológicamente acep-  
table;



donde n y Z tienen el mismo significado que antes;

20 (xi)  $HO-(CH_2)_n-\overset{D}{\underset{|}{CH}}$  o  $HS-(CH_2)_n-\overset{D}{\underset{|}{CH}}$ , donde n es un  
número de 0 a 4 y D es fenilo, tienilo o un grupo alquilo  
de 1 a 3 átomos de carbono;

25 (xii)  $HO-(CH_2)_n-C(CH_3)_2-$ ,  $HS-(CH_2)_n-C(CH_3)_2-$ ,  
hidroxifenil- $(CH_2)_n-C(CH_3)_2-$  o p-mercaptofenil- $(CH_2)_n-C(CH_3)_2-$ ,  
donde n tiene el significado dado anteriormente;

30 (xiii) p-mercaptofenil- $(CH_2)_n-CH_2-$  o p-hidroxifenil-  
 $(CH_2)_n-CH_2-$ , donde el anillo fenílico contiene uno o dos sus-  
tituyentes nitro o amino y n tiene el significado dado ante-  
riormente;

1

(xiv)  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}$  o  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{SH}}{\text{CH}}$ , donde n tiene el significado dado anteriormente;

5

(xv)  $\text{NH}_2$ -alquileo o  $\text{NO}_2$ -alquileo conteniendo un sustituyente hidroxilo o mercapto y de 1 a 6 átomos de carbono;

(xvi) hidroxifenoxibencilo o mercaptofenoxibencilo;

10

(xvii)  $\text{ZO}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{ZS}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{NO}_2(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{HONH}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$   
 $(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{NH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{ZO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n$ ;  $\text{ZS}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$   
 $(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$  o  $\text{NH}_2\text{CN}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ , donde q es un número de 1 a 5 y Z y n tienen los significados dados anteriormente;

15

20

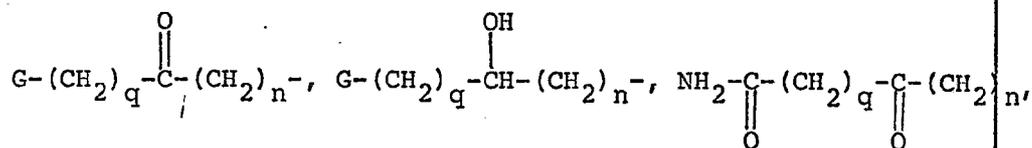
(xviii)  $\text{ZO}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{ZS}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{NO}_2-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{ZO}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-$   
 $(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{ZS}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{HONH}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 $\text{NH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$  o  $\text{NH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{CNH}}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$ , donde Z, q y n tienen todos ellos el significado dado anteriormente;

25

30

(xix)  $\text{G-NH}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{G-NH}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,

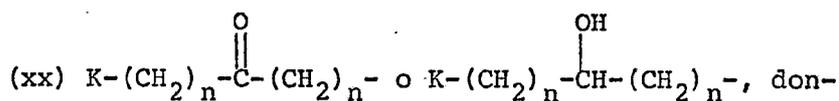
1



5

$NH_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-(CH_2)_q-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(CH_2)_n-$ , donde G es un grupo alcacilo o alcaciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo benzofilo o benzoioloxi, un grupo fenilalcacilo o fenilalcaciloxi donde el grupo alcacilo o alcaciloxi contiene de 2 a 6 átomos de carbono y q y n tienen el significado dado anteriormente;

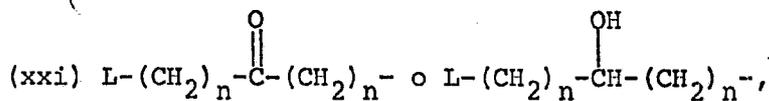
10



donde n tiene el significado dado anteriormente y K está seleccionado entre carboxifenilo, aminofenilo, nitrofenilo, halofenilo, hidroxifenilo, alquiltiofenilo, alquilfenilo, mercaptofenilo, cianofenilo, mercaptocarbonilfenilo, alquilcarbonilfenilo, alquilcarboniloxifenilo, hidrazinofenilo, uréido-fenilo, alquilcarbonilaminofenilo, alquilcarboniltiofenilo, alquiloifenilo e hidroxiaminofenilo, donde todos los grupos alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono;

15

20



donde n tiene el significado dado anteriormente y L está seleccionado entre grupos cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono que pueden estar no sustituidos o sustituidos con hasta dos grupos seleccionados entre carboxi, amino, nitro, halo, hidroxí, mercapto, mercaptocarbonilo, hidroxiamino, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquilcarbonilamino, alquilcarboniltio, ciano, hidrazino, ureido y alquiloxi, donde todos los grupos alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono;

25

30

1 (xxii) guanidinoalquileno, tioguanidinoalquileno o nitroguanidinoalquileno donde los grupos alquileno contienen de 1 a 6 átomos de carbono;

5 (xxiii) grupos arilo sustituidos en el anillo, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden ser hasta cinco por anillo de cualquiera de los siguientes: -NH<sub>2</sub>, -OZ, -SZ, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOZ, -COSZ, -CONH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihalometilo, 10 hidroxiamino, alquilcarboniltio, fenoxi y benciloxi, donde los grupos alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono y Z tiene el significado dado anteriormente;

15 (xxiv) amidoalquileno o alquilcarbonil-aminoalquileno donde los grupos alquilo y alquileno contienen de 1 a 6 átomos de carbono;

(xxv) hidroxiaminoalquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

20 (xxvi) vinilo y vinilo sustituido donde los sustituyentes pueden ser alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo;

25 (xxvii) grupos heterocíclicos no sustituidos seleccionados entre fenotiazinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinolinilo, imidazolilo, piridilo, timinilo, benzotiazinilo, indolilo, tienilo, purinilo, piperidinilo, morfolinilo, azaindolilo, pirazinilo, pirimidilo, piperonilo, piperazinilo, furanilo, tiazolilo, tiazolidinilo y citosinilo;

30 (xxviii) grupos alquileno o alquenilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituidos con uno de los anillo heterocíclicos del párrafo xxvii anterior;

(xxix) grupos de los párrafos (xxvii) o (xxviii) an-

1 teriores conteniendo hasta cuatro sustituyentes en el anillo  
heterocíclico, seleccionados entre -OZ, -SZ, -COOZ, -NO<sub>2</sub>,  
-NH<sub>2</sub>, -COSZ, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihalo-  
5 metilo, ciano, -CONH<sub>2</sub>, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcar-  
boniloxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniltio, fenoxi,  
benciloxi, -NHC-NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub> y HONH-, donde Z tiene el signi-  
||  
O

ficado dado anteriormente;

(xxx) grupos de los párrafos (xxvii), (xxviii) o  
10 (xxix) unidos a una valencia de un radical -O- o -S- eté-  
rico y

(xxx) mono-, di- o tri-alquil-, alquenil- o fenil-  
sililo o selenilo, donde los grupos alquilo o alquenilo con-  
tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

15 B. Cuando R<sub>1</sub> es un grupo de los párrafos (xi) - (xxx) i)  
anteriores, R<sub>3</sub> puede también ser cualquiera de los grupos  
H, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 5 átomos de  
carbono, fenilo, OH, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, ben-  
ciloxi, benciloxialquileno o fenoxialquileno donde el grupo  
20 alquileno contiene de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxialquile-  
no de 1 a 5 átomos de carbono en los grupos alcoxi y alqui-  
leno, aminoalquileno de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo  
de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, hidroxialquilo de 1 a  
6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1 a 6 átomos de car-  
25 bono, histidinilo, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  
4-aminoetilbencilo, acetamidoalquilo de 1 a 5 átomos de  
carbono, benciltiometileno o dimetilaminoalquilo de 1 a 5  
átomos de carbono.

30 C. Cuando R<sub>3</sub> es un grupo de los párrafos (i) - (xxx) i)  
anteriores, R<sub>1</sub> también puede ser cualquiera de los grupos H,

1

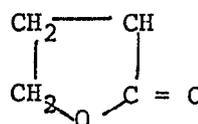
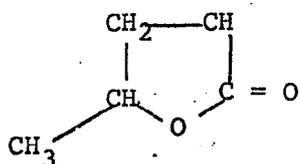
alquilo  $C_1-C_8$  de cadena lineal o ramificada, fenilo, bencilo, aminoalquileno no sustituido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxialquileno de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxifenilo, fenoxialquileno o benciloxialquileno donde el grupo alquileo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilmetilo, 3-indolil-feniletilo, metiltioetilo, 3-indolilalquilo donde el grupo alquilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono, imidazolilo, imidazolilalquilo donde el grupo alquilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono, fenoximetilo, feniltiometilo, 4-aminometilbencilo, 2-aminofenetilo, naftiletilo, 4-halofenetilo, 3,4-dihalofenetilo o fenoxifenetilo.

5

10

D.  $R_1$  y  $R_2$  unidos pueden formar con el grupo -CH un anillo de lactona de fórmula:

15



20

o un anillo análogo de 6 miembros y entonces  $R_3$  debe estar seleccionado entre cualquiera de los grupos (i)-(xxxii) anteriores.

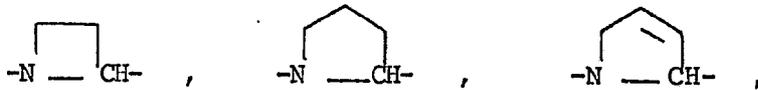
25

E. Cuando por lo menos uno de los radicales  $R_7$  o  $R_8$  no es hidrógeno o cuando X es  $NR_9$  y  $R_9$  es metilo,  $R_1$  puede ser el definido anteriormente en el párrafo B o puede ser cualquiera de los grupos (i) a (x) anteriores, cuando  $R_3$  es el definido en el párrafo C anterior.

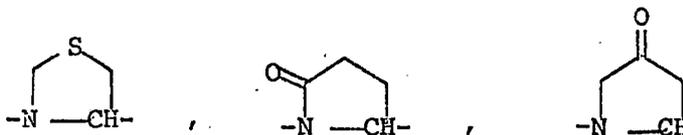
30

F. Cuando  $R_4$  y  $R_5$  unidos forman cualquier estructura que está disustituída o monosustituída con un radical distinto de -OH o cuando  $R_4$  y  $R_5$  forman cualquier estructura de las citadas excepto

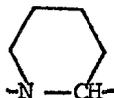
1



5



y



10

R<sub>1</sub> puede ser el definido en B o puede ser cualquiera de los grupos (i) a (x) cuando R<sub>3</sub> es el definido en el párrafo C anterior.

15

En la fórmula general anterior, los asteriscos indican los posibles centros de asimetría. Estos centros pueden estar racemizados o en cualquier forma ópticamente activa. Sin embargo, se prefiere la forma S. Se ha observado que los compuestos donde X es NR<sub>g</sub>, m es 0 y por lo menos uno de los átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno del radical -NR<sub>g</sub> presenta asimetría, son inhibidores del ACE especialmente eficaces.

20

Estos inhibidores son útiles como eficaces agentes antihipertensivos por vía oral.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25

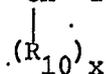
Esta invención, en sus aspectos más amplios, incluye los tióteres, éteres o aminas secundarias que contienen por lo menos un aminoácido o una estructura similar. El aminoácido o estructura similar está seleccionado entre el grupo formado por prolina, 3,4-deshidropolina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, 4-tioprolina, ácido tiazolidin-4-carboxílico, 4-cetoprolina, 5-cetoprolina, ácido piroglutámico, ácido pipercolínico y ácido azetidín-2-carboxílico, donde el grupo carboxilo del aminoácido o de la estructura similar puede

30

1 de ser reemplazado por un grupo -COSH o el aminoácido o la es-

3 tructura similar contiene la secuencia  $-N-\underset{\text{(R}_{10}\text{)}_x}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_6$ , donde los

5 radicales -N- y -CH- forman parte de un anillo con  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$ .



10 Los compuestos de esta invención se caracterizan además por la presencia de por lo menos un átomo de carbono asimétrico en la cadena principal descrita por la fórmula general. En la forma más preferible de compuesto de acuerdo con esta invención, por lo menos uno de los radicales  $\text{R}_1$  o  $\text{R}_3$  es un grupo relativamente grande y voluminoso.

15 Los compuestos tioéter de fórmula I pueden ser producidos por varios métodos de síntesis. En los ejemplos de síntesis que siguen para los tioéteres así como para los éteres y las aminas secundarias, se utiliza prolina como radical aminoácido prototípico. Se sobreentiende que esto se hace así solamente con fines ilustrativos y que la prolina puede ser sustituida por las otras estructuras en estos

20 métodos, salvo indicación en contrario. De acuerdo con un método preferido, el compuesto  $\text{R}_1\underset{\text{R}_8}{\text{C}}(\text{OH})\text{COOC}_2\text{H}_5$  se hace reac-

25 cionar con  $\text{P}_2\text{S}_5$  para formar el compuesto  $\text{R}_1\underset{\text{R}_8}{\text{C}}(\text{SH})\text{COOC}_2\text{H}_5$ . El

compuesto  $\text{CH}_2=\underset{\text{R}_7}{\text{C}}(\text{R}_3)\text{COCl}$ , se hace reaccionar con prolina pa-

30 ra formar  $\text{CH}_2=\underset{\text{R}_7}{\text{C}}(\text{R}_3)\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Pro}$ . Los dos productos de estas reaccio-

nes se hacen reaccionar entre sí para formar los compuestos

1  $R_1C(\text{COOC}_2\text{H}_5)-S-\text{CH}_2-\overset{R_7}{\underset{R_8}{|C}}(R_3)-\overset{O}{\parallel}C-\text{Pro}$ . Por saponificación se separa  
el radical alcohol etílico y se forma la sal correspondiente.  
El ácido libre puede formarse a partir de esta sal por acidu-  
5 lación. En este método, la prolina no puede ser sustituida  
por  $\Delta\text{Pro}$ .

En un segundo método preferido, el compuesto

10  $\overset{R_8}{|C}(Br)COOH$  se hace reaccionar con isobutileno en presencia  
de ácido sulfúrico para formar el éster t-butílico de

15  $\overset{R_8}{|C}(Br)COOH$ . Este compuesto se hace reaccionar después con  
 $\overset{R_7}{|C}-COOH$  para formar el producto  $\overset{R_8}{|C}(\text{COOC}(\text{CH}_3)_3)-S-(\text{CH}_2)_m-$   
 $(\text{CH}_2)_m-SH$

20  $\overset{R_7}{|C}(R_3)-COOH$ . A continuación, se copula el éster t-butílico de  
la prolina a este producto, empleando los métodos de copula-  
ción convencionales, por ejemplo el método de la dicitclohe-  
xilcarbodiimida (DCC). Otros métodos de copulación son el de  
anhídrido mixto, el del anhídrido simétrico, el del cloruro  
de ácido, el del éster activo, el de el reactivo K de  
Woodward y similares. Para una revisión de los métodos de  
25 copulación, véase la obra Methoden der Organischen Chemie  
(Houben-Weyl), Vol. XV, parte II, pág. 1 y siguientes (1974).

30 El producto formado,  $\overset{R_8}{|C}(\text{COOC}(\text{CH}_3)_3)-S-(\text{CH}_2)_m-\overset{R_7}{|C}(R_3)-\overset{O}{\parallel}C-\text{Pro}$ ,  
éster t-butílico, se desprotege, es decir, se separa el  
grupo éster t-butílico por medios convencionales, por ejemplo  
por tratamiento con ácido trifluoracético (TFA) y anisol, pa-

1 ra producir el producto final deseado. Para una revisión de  
otros métodos de desprotección, véase la obra Methoden der  
Organischen Chemie (Houben-Weyl), Vol. XV, parte I, pág.

376 y siguientes (1974). Otro método alternativo es la reac-

5 ción de  $R_1\overset{\text{R}_8}{\underset{|}{\text{C}}}(\text{Br})\text{COOH}$  con  $\text{HS}-(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{R}_7}{\underset{|}{\text{C}}}(\text{R}_3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Pro}$  para formar el

producto deseado. Este método alternativo no funciona para  
la  $\Delta\text{Pro}$  aunque el método original sí lo hace. Puede prepara-

10 rarse el compuesto  $R_1\overset{\text{R}_8}{\underset{|}{\text{C}}}(\text{Br})-\text{COOH}$  por reacción de  $R_1\overset{\text{R}_8}{\underset{|}{\text{C}}}(\text{NH}_2)\text{COOH}$   
con HBr en presencia de  $\text{NaNO}_2$  o con KBr en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2,5N en pre-  
sencia de  $\text{NaNO}_2$ , para dar el producto deseado.

15 Los otros compuestos de fórmula I también pueden ser  
preparados por otros diversos métodos. De acuerdo con un mé-  
todo preferido, el compuesto se hace reaccionar con el éster  
dietílico del ácido malónico para dar  $R_1-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ . Este  
producto se hace después reaccionar con bromo para producir

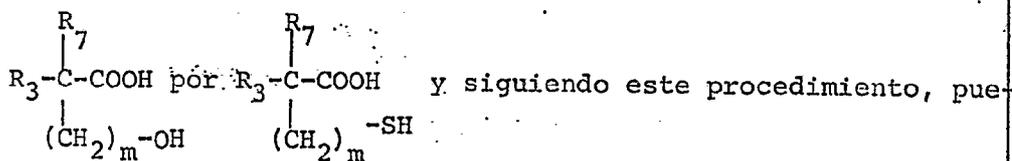
20  $R_1-\text{C}(\text{Br})(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ . El compuesto  $R_3\overset{\text{R}_7}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COOH}$  se copula a un éster  
 $(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$

ter de la prolina por los medios de copulación convencionales.  
Después estos dos productos se hacen reaccionar para formar el

25 compuesto éster de la  $R_1-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{R}_7}{\underset{|}{\text{C}}}(\text{R}_3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Pro}$ .

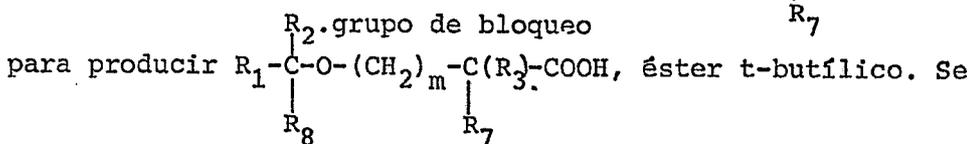
Los diversos grupos ésteres se separan por medios convenciona-  
les y un grupo carboxilo se separa por acidulación y calenta-  
miento para formar el producto deseado. Sustituyendo

30



5

Todavía en otro método, el compuesto  $R_1-\overset{\overset{R_2 \text{ grupo de bloqueo}}{|}}{C}-OH$  se hace reaccionar con el éster t-butílico de  $Br-(CH_2)_m-\overset{\overset{R_7}{|}}{C}(R_3)-COOH$



15 separa el éster, se hace reaccionar el producto con prolina y se elimina el grupo de bloqueo para obtener el producto final de la fórmula dada anteriormente.

Las aminas secundarias de esta invención donde  $R_8$  es H y X es NH pueden ser sintetizadas por el método siguiente.

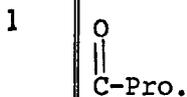
20 El compuesto  $R_1-\overset{\overset{O}{||}}{C}-COOH$  se copula con tiofenol por el método

del anhídrido mixto para producir  $R_1-\overset{\overset{O}{||}}{C}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-S-C_6H_5$ . Después es-

25 te producto se hace reaccionar con  $H_2N-(CH_2)_m-\overset{\overset{R_7O}{||}}{C}-C-Pro$  para

dar  $R_1-CH-\overset{\overset{O}{||}}{C}-S-C_6H_5)-NH-(CH_2)_m-\overset{\overset{R_7O}{||}}{C}-C-Pro$ . Este compuesto se ha-

30 ce reaccionar con NaSH para formar  $R_1-CH-\overset{\overset{O}{||}}{C}-SH)-NH-(CH_2)_m-\overset{\overset{R_7}{|}}{C}-$



Los compuestos de esta invención donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están puenteados para formar un anillo de lactona, pueden ser preparados empleando 2-halolactonas, v.g. α-Br-γ-valerolactona y α-Br-γ-butirolactona. El grupo α-bromo es reactivo con el

5

compuesto  $\text{HS-(CH}_2\text{)}_m\text{-CH-C(=O)-N-CH-COR}_6$  o con los análogos donde el grupo HS ha sido sustituido por un grupo NH<sub>2</sub>- u OH-, para formar compuestos donde X es -S-, -O- o -NH- en la fórmula I. En este procedimiento no puede utilizarse ΔPro a no

10

ser que se adicione en forma de  $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ | \\ \text{-N-} \\ | \\ \text{R}_5 \\ | \\ \text{CH-COR}_6 \end{array}$  como etapa final,

15

es decir, después de haber formado la unión  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{-CH-X} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$ , El anillo

de lactona puede ser abierto, por ejemplo con una base como Ba(OH)<sub>2</sub>, para formar los correspondientes γ-OH-1-carboximetil-compuestos. El grupo hidroxilo puede convertirse en una sal con sodio, potasio o un catión orgánico tal como el formado por la arginina o puede ser convertido en un éster etílico o metílico.

20

Los compuestos de esta invención donde X = NR<sub>9</sub> pueden prepararse por diversos métodos. Por ejemplo, un ácido ceto-

25

carboxílico de fórmula general  $\text{R}_3\text{-C(=O)-COOH}$  puede ser copulado

30

con la prolina para formar el producto  $\text{R}_3\text{-C(=O)-C(=O)-Pro}$ , empleando un agente copulante convencional tal como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o difenilfosforilazida (DPPA). Este producto pue-

1 de ser copulado a su vez, en presencia de un agente reductor  
como cianoborohidruro sódico, en solución acuosa con un di-  
solvente orgánico como cloroformo o diclorometano, a un com-

5 puesto de fórmula general 
$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ R_8-C-NHR_9 \\ | \\ R_2 \end{array}$$
 para dar el compuesto de-  
seado. Alternativamente, 
$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ C-COOH \\ || \\ O \end{array}$$
 puede ser copulado prime-

10 ro con 
$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ R_8-C-NHR_9 \\ | \\ R_2 \end{array}$$
 y el producto puede ser copulado después  
a la prolina en una segunda etapa de copulación. Como compren-  
derán fácilmente los expertos en este campo, pueden introdu-  
cirse los grupos de bloqueo convencionales como Boc, Cbo, etc  
15 en la etapas apropiadas para proteger a los grupos reactivos,  
especialmente los grupos carboxilo o amido y también pueden  
ser eliminados estos grupos protectores cuando se desee.

20 En otro método general, un ácido  $\alpha$ -cetocarboxílico  
adecuado 
$$\begin{array}{c} O \\ || \\ R_1-C-COOH \end{array}$$
 se copula al compuesto 
$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ H_2N-(CH_2)_m-C-COOH \\ | \\ R_7 \end{array}$$

25 y después el producto se copula a la prolina o alternativamen-  
te el compuesto 
$$\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ H_2N(CH_2)_m-C-COOH \\ | \\ R_7 \end{array}$$
 se copula a la prolina y el  
producto obtenido se copula al compuesto 
$$\begin{array}{c} O \\ || \\ R_1-C-COOH \end{array}$$
, para dar  
el producto final de esta invención.

30 Los compuestos adecuados de fórmula general 
$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ R_8-C-NH_2 \\ | \\ R_2 \end{array}$$

1 para uso en la preparación de los compuestos de esta inven-  
ción incluyen, aunque sin limitarse exclusivamente a ellos,  
los siguientes: éster  $\alpha$ -bencílico,  $\alpha$ -etílico,  $\alpha$ -metílico y  
5  $\alpha$ -t-butílico del ácido glutámico, éster  $\alpha$ -bencílico del áci-  
do aspártico, ácido 2-amino-5-carboxi-indan-2-carboxílico,  
éster  $\alpha$ -metílico de p-carboxifenilalanina, éster  $\alpha$ -metílico  
de la o-carboxitirosina, éster metílico del ácido 2-aminoma-  
lónico, éster 1-etílico del ácido 2-aminoadípico, éster 1-  
10 etílico del ácido 2-aminopimélico, éster 1-etílico del áci-  
do 2-aminosubérico, éster 1-etílico del ácido 2-aminoazelaico,  
éster 1-etílico del ácido 2-aminosebácico, t-leucina, ácido  
2-metilglutámico, ácido  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -guanidinobutírico, ácido  
15  $\alpha$ -amino- $\beta$ -guanidinopropiónico,  $\beta$ -fluorfenilalanina,  $\beta$ -hidroxi-  
valina,  $\gamma$ -oxalisina,  $\gamma$ -hidroxiornitina, N<sup>6</sup>-hidroxilisina,  
 $\gamma$ -N-metilarginina,  $\gamma$ -hidroxilarginina, cancanina, 5,5'-dihí-  
droxileucina, ácido  $\beta$ -carboxiaspártico, ácido  $\beta$ -fluoraspár-  
tico, ácido  $\beta$ -metilaspártico, ácido  $\beta$ -metilenaspártico, p-  
amidinofenilalanina, p-guanidinofenilalanina, p-metilfenilala-  
20 nina, (2-etoxi-5-nitro)fenilalanina, (2-hidroxi-5-nitro)fenil-  
alanina, (4-mercapto)fenilalanina, ácido 2-amino-2-indolacé-  
tico, ácido 2-amino-3-adamantilpropiónico,  $\beta$ -metilennorvali-  
na, ácido  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -(4-carboxitiazolil)butírico, ácido 3-clo-  
roglutámico, ácido  $\alpha$ -amino- $\delta$ -nitrovalérico, 4-azalisina, (2,4-  
25 5-trihidroxifenil)alanina, (3-bromo-5-metoxifenil)alanina,  
 $\beta$ -(3,5-dimetil-4-metoxifenil)alanina, 3,5-di(etiltio)-4-(4'-  
hidroxifenoxi)fenilalanina, 3,5-di(etiltio)-4-(3'-isopropil-  
4'-metoxifenoxi)fenilalanina,  $\beta$ -pirrolilalanina, ácido 2-ami-  
no-4-pirrolilbutírico, ácido 2-amino-5-pirrolilvalérico,  $\beta$ -(2-  
30 piridil)alanina,  $\beta$ -(3-piridil)alanina,  $\beta$ -(6-aminopurin-9-il)  
alanina,  $\beta$ -(4-amino-2-hidroxipirimidin-1-il)alanina,  $\beta$ -(2,4-

1 dihidroxi-5-metilpirimidin-1-il)alanina,  $\beta$ -(6-hidroxipurin-9-il)alanina,  $\beta$ -(6-dimetilaminopurin-9-il)alanina,  $\beta$ -(6-mercaptopurin-9-il)alanina,  $\beta$ -(6-metiltiopurin-9-il)alanina,

5 4-azatriptófano, 4-metil-6-cloro-7-azatriptófano,  $N^{\epsilon}$ -(1,4-dihidro-6-metil-3-hidroxi-4-oxo-1-piridil)lisina, S-(2-hidroxi-2-carboxietanotimetil)cisteína, ácido 2-amino-3-(6-tieno {3.2.-b}pirrolil)propiónico, 3,3',5,5'-tetrametiltironina,  $\delta$ -hidroxi- $\beta$ -lisina, ácido 2-aminohex-4-inoico,  $N^{\delta}$ -hidroxiornitina, ácido 4-piperazinobut-2-inoico, ácido 4-piperidino-but-

10 2-inoico, ácido 4-pirrolidino-but-2-inoico, ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -nitroguanidinobutírico, ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -(1-imidazolil)propiónico, 4-nitrohistidina, 2-metil-3-(2',4'-diyodo-5'-hidroxi-fenil)alanina, 4-(3'-amino-2',4',6'-triyodofenil)isovalina, 4-(3'-acetamido-2',4',6'-triyodofenil)isovalina, 4-(3'-hidroxi-2',4',6'-triyodofenil)isovalina, ácido 2-amino-4-tiosulfo-butírico, S-(3-aminopropil)homocisteína, S-(ciclopentilmetil)homocisteína, S-(ciclopentilmetil)homocisteína, 5'-guanosil-homocisteína,  $\beta$ -(citosin-1-il)alanina, S-((difenil- $\alpha$ -naftil)metil)-L-cisteína, S-((difenil- $\beta$ -naftil)metil)-L-cisteína,

15 20 ácido 2-amino-6-(metiltio)caproico,  $N^{\epsilon}, N^{\epsilon}$ -dimetil-L-arginina,  $N^{\epsilon}, N^{\epsilon}$ -dimetil-L-arginina,  $N^{\epsilon}, N^{\epsilon}, N^{\epsilon}$ -trimetil- $\delta$ -hidroxi-L-lisina,  $N^{\epsilon}$ -(5-amino-5-carboxipentil)-5-hidroxi-L-lisina,  $\delta, \epsilon$ -dihidroxi-L-norleucina, cis-1-amino-1,3-dicarboxiciclohexano, trans-1-amino-1,3-dicarboxiciclohexano, ácido 3,3,4,4,4-pentafluor-2-aminobutírico, ácido 3,3,4,4,5,5,5-heptafluor-2-aminovalérico,  $\omega$ -flúor-D,L- y L- $\alpha$ -isoleucina, ácido 2,6-diamino-4-hexinoico, O-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)-L-serina, ácido 2-amino-5,6-dihidroxiindan-2-carboxílico, 3-(m-fluorfenil)-2-metilalanina, 3-(m-bromofenil)-2-metilalanina, 3-(m-yodofenil)-2-metilalanina, 2-((m-yodofenil)metil)-glicina, ácido

25 30

1 4-(m-yodofenil)-2-metil-2-aminobutírico, 3,5,3'-triiisopropil-  
DL-tironina, 3,5-dimetil-3'-isopropiltironina, 3,5-di-isopro-  
piltironina, 3,5-diisopropil-4'-aminotironina, 3,5-diisopro-  
5 pil-3'-bromotironina, 3,5-diisopropil-3'-metiltironina, 3,5-  
di-s-butiltironina, 3,5-di-s-butil-4'-aminotironina, 3,5-di-  
s-butil-3'-bromotironina, 3,5-di-s-butil-3'-yodotironina,  
4-fluortriptófono, 5-fluortriptófono, 6-fluortriptófono,  $\beta$ -(5-  
hidroxi-6-yodo-2-piridil)alanina,  $\beta$ -(bencimidazol-5-il)ala-  
nina,  $\beta$ -(2-amino-6-hidroxipurin-9-il)alanina,  $\beta$ -(2-amino-6-  
10 mercaptopurin-9-il)alanina,  $N^E$ -(5-amino-6-cloro-4-pirimidil)  
lisina, ácido amino- $\gamma$ -(6-cloro-9-purinil)caproico, 4-flúor-  
DL-histidina, S-metil-2-metil-cisteína, S-etil-2-metil-cis-  
teína, S-propil-2-metil-cisteína, S-isopropil-2-metil-cis-  
teína, S-butil-2-metil-cisteína, S-isobutil-2-metil-cisteína,  
15 S-t-butil-2-metil-cisteína, S-amil-2-metil-cisteína, S-iso-  
amil-2-metil-cisteína, S-alil-2-metil-cisteína, S-( $\beta$ -amino-  
etil)homocisteína,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\delta'$ -trihidroxi-leucina,  $N^E$ -(indol-3-  
acetil)lisina, p-hidroximetilfenilalanina, O-etilhomoserina,  
ácido 5-metil-2-aminohex-4-enoico,  $\alpha$ -(3-hidroxifenil)glicina,  
20  $\alpha$ -(3,5-dihidroxifenil)glicina,  $\beta$ -(ciclohexa-1,4-dienil)ala-  
nina,  $\beta$ -(ciclohex-1-enil)alanina,  $\beta$ -(1-hidroxiciclohexil)ala-  
nina, 4-bromoacetil-fenilalanina, 4-bromoacetamido-fenilala-  
nina, 3-cloroacetamido-fenilalanina, 4-flúor-3-cloroacetami-  
do-fenilalanina, 3,4,5-triyodo-fenilalanina, 3,5-diisopropil-  
25 3'-yodo-tironina,  $\beta$ -(4-metoxi-1-naftil)- $\alpha$ -metilalanina,  $\beta$ -(4-  
hidroxi-1-naftil)- $\alpha$ -metilalanina,  $\alpha$ -(2-indanil)glicina,  $\beta$ -tri-  
metilsilil-alanina, ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -(metilamino)propiónico,  
 $N^E$ ,  $N^E$ -bis(2-cianoetil)lisina,  $\alpha$ ,  $\gamma$ -dimetilnorleucina,  $\alpha$ -metil-  
30  $N^{\delta}$ ,  $N^{\delta}$ -dietilornitina,  $\alpha$ -etil-3,4-dimetoxi-fenilalanina,  $\alpha$ -me-  
til-4-morfolino-fenilalanina,  $\beta$ -(2-amino-4-pirimidinil)ala-

1 nina,  $\beta$ -(2-amino-4-pirimidinil)alanina, 3-(2-metil-4,5-dihidroxifenil)alanina, 3-(2-etil-4,5-dihidroxifenil)alanina, 3-(2-isopropil-4,5-dihidroxifenil)alanina, 3-(2-t-butil-4,5-dihidroxifenil)alanina, 3-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)alanina,

5 3-etil- $\alpha$ -metil-tirosina, ácido 2-amino-3,3-dimetilhex-5-enoico, ácido 2-aminohexa-4,5-dienoico, ácido 2-amino-3,3-dimetilhexa-4,5-dienoico, ácido 2-aminohepta-4,5-dienoico, ácido 2-amino-3,3-nona-4,5-dienoico, ácido 2-aminohepta-5,6-dienoico, ácido 2-amino-3-metilhepta-5,6-dienoico, ácido 2-amino-5-t-butil-6,6-dimetilhepta-3,4-dienoico, ácido 2-amino-5-metilhepta-3,4-dienoico, ácido 2-aminohept-4-en-6-inoico,  $\epsilon$ -hidroxi- $\beta$ -carboxi-norleucina,  $\beta$ -carboxi-lisina,  $\beta$ -3,4-dihidroxifenil)- $\alpha$ -metil-serina; S-bencil- $\beta$ , $\gamma$ -dimetil-homocisteína, S-bencil- $\alpha$ , $\gamma$ , $\gamma$ -trimetil-homocisteína,  $\beta$ -metil-metionina,  $\alpha$ -metil-selenometionina,  $\beta$ -metil-selenometionina,  $\alpha$ -metil-selenometionina,  $\gamma$ , $\gamma$ ,'-difluorvalina,  $\delta$ ,  $\delta'$ -difluor-leucina,  $\gamma$ -flúor-alotreonina,  $\beta$ -hidroxi-asparagina,  $\beta$ -hidroxi-isoleucina,  $\beta$ -metoxi-isoleucina, ácido  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -(metilamino)butírico, ácido  $\alpha$ -amino  $\beta$ -(etilamino)propiónico, 3-isopropil- $\alpha$ -metil-tirosina,

20 3-t-butil  $\alpha$ -metil-tirosina, ácido 2-amino-5-hidroxi-indan-2-carboxílico, ácido 2-amino-5-metoxi-indan-2-carboxílico, ácido 2-amino-5-carboxi-indan-2-carboxílico, ácido 2-amino-5-cloroindan-2-carboxílico, ácido 2-amino-5-bromoindan-2-carboxílico, ácido 2-amino-5-yodoindan-2-carboxílico, 3-(2,4-difluorfenil)alanina, 3-(3,4-difluorfenil)alanina, 3-(3,5-difluorfenil)alanina, 3-(2,5-difluorfenil)alanina, 3-(2,6-difluorfenil)alanina, 3-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)alanina, 3-(3,5-dicloro-2,4,6-trifluorfenil)alanina, 3-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)alanina,  $\beta$ -(1,2-dihidro-2-oxo-3-piridil)alanina,  $\beta$ -(1,2-dihidro-2-oxo-4-piridil)alanina,  $\beta$ -(1,2-dihidro-2-oxo-5-piri-

25

30

1 dil)alanina,  $\beta$ -(1,2-dihidro-2-oxo-6-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-  
 flúor-3-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-flúor-5-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-  
 flúor-6-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-bromo-3-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-  
 5 bromo-4-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-bromo-5-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-  
 bromo-6-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-cloro-3-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-  
 cloro-4-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-cloro-5-piridil)alanina,  $\beta$ -(2-  
 cloro-6-piridil)alanina,  $\beta$ -(timin-1-il)alanina.

También se considera el caso de que



15 pueda estar seleccionado entre cualquiera de los aminoácidos  
 conocidos o ésteres o amidas primarias de los mismos donde,  
 cuando  $R_1$  es cualquiera de los grupos  $CH_3$ ,  $NH_2(CH_2)_3$ ,  $NH_2$ -  
 $(CH_2)_4$ ,  $CH_3S(CH_2)_2$ , bencilo, p-hidroxibencilo, 3,4-dimetoxi-

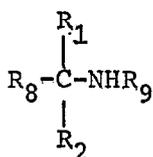


20 entre  $CH_3$ ,  $(CH_3)_2CHCH_2$ ,  $Ph-t-N(CH_2)_3$ ,  $CH_2=CH-CH_2$ , bencilo,  
 nitrilometileno,  $CH_3-O-C(=O)-CH_2$ ,  $CH_3OCH_2$ ,  $CH_3SCH_2$ ,  $CH_2F$ ,  
 $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2Cl$ ,  $CF_2Br$ ,  $Ph-t-N(CH_2)_2$ ,  $CH_3C(=O)S(CH_2)_3$ ,  
 25  $HS(CH_2)_3$  o  $(CH_3)_2-CH-CH-$   
 $\begin{array}{c} | \\ C=O \\ | \\ OC_2H_5 \end{array}$

30 También hay aminoácidos conocidos y ésteres o amidas  
 primarias de los mismos donde, cuando  $R_8$  es hidroximetilo,  
 $R_1$  puede ser metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, fenilo,  
 bencilo o metiltioetilo.

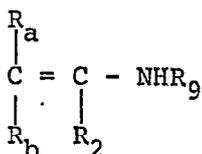
Se considera que en lugar del compuesto

1



pueden utilizarse reactivos de fórmula general

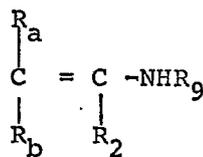
5



donde  $R_2$  es COOH, en la reacción de copulación con  $R_3 - \overset{\text{O}}{\parallel} C - \overset{\text{O}}{\parallel} C - OH$

10

o su producto de copulación ya descrito. En estos casos,



15

puede ser, por ejemplo, deshidroalanina,  $\alpha$ ,  $\beta$ -deshidrofenilalanina, vinilglicina o un compuesto conocido donde  $R_a$  y  $R_b$  son ambos metilo o etilo o bien  $R_a$  es fenilo o un grupo fenilo sustituido tal como 3,4-dimetoxifenilo y  $R_b$  es metilo. En este caso, más tarde pueden adicionarse a uno o a los dos átomos de carbono del enlace insaturado diversos grupos funcionales tales como halógeno, hidroxilo o mercapto y sus análogos metilénicos, por procedimientos químicos orgánicos conocidos y convencionales.

20

25

A los expertos en este campo, se les ocurrirán muchas

variaciones adecuadas de  $R_8 - \overset{\text{R}_1}{\underset{\text{R}_2}{|}} C - NH_2$ .

30

Es sobreentendido que  $R_8 - \overset{\text{R}_1}{\underset{\text{R}_2}{|}} C - NHR_9$ , incluidos cualesquiera de los específicamente citados, puede ser utilizado en

1 forma de  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{R}_3}{\underset{\text{R}_7}{\text{C}}}-\text{COOH}$ , en los procedimientos aquí descri-  
tos cuando  $\text{R}_9$  es H y  $\text{R}_2$  es COOH. En estos casos,  $\text{R}_1$  se con-  
vierte en  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_8$  se convierte en  $\text{R}_7$  y  $m$  es 0.

5 Los compuestos  $\text{R}_1\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{COOH}$  o  $\text{R}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{COOH}$  utilizados en cuales-  
quiera de los procedimientos aquí descritos pueden estar se-  
leccionados entre los ácidos cetocarboxílicos conocidos, entre  
10 los que se encuentran, aunque sin limitarse exclusivamente a  
ellos, los siguientes:

ácido pirúvico

ácido fenilpirúvico

ácido 3-ciclohexil-2-oxopropiónico

15 ácido 6-metil-2-oxoheptanoico

ácido 4-metil-1-oxopentanoico

ácido 2-oxobutírico

ácido 3-metil-2-oxobutírico

ácido 2-oxoglutárico

20 ácido 2-oxoadípico

ácido 2-oxo-4-fenilbutírico

ácido 4-(3-indolil)-2-oxobutírico

2-oxo-4-fenilbutirato de N-acetilaminoetilo

2-oxo-4-fenilbutirato de dimetilaminoetilo

25 ácido 2-oxo-5-metilhexanoico

ácido fenoxipirúvico

ácido feniltiopirúvico

2-oxobutirato de 4-p-clorofenilo

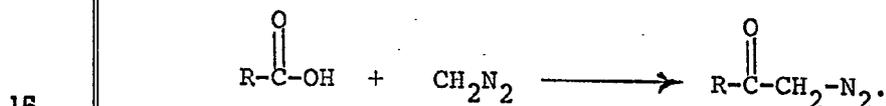
ácido indol-3-pirúvico

30 ácido 2-oxo-3-p-cianofenilpropiónico

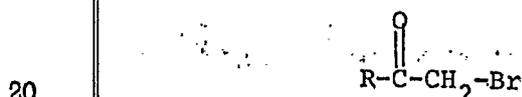
1 ácido 4- $\alpha$ -naftil-2-oxobutírico  
ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-oxobutírico o  
ácido 2-oxo-4-p-fenoxifenilbutírico

5 y otros fácilmente evidentes a los expertos en este campo.

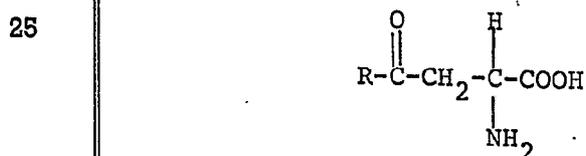
Otro método versátil para sintetizar los compuestos de esta invención con un sustituyente carbonilo o hidroxilo en las cadenas laterales R<sub>1</sub> o R<sub>3</sub> implica el uso de un intermedio diazometílico. Véase, por ejemplo, Aldrichimica Acta 3(4), 9 (1970), artículo que se puede solicitar a la Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin 53233, y Boyer, J.H. y col., Chem. Rev. S4, 1-57 (1954). Típicamente, se hace reaccionar un ácido carboxílico con diazometano formando un anhídrido mixto:



El producto se hace reaccionar después con un ácido tal como HBr o HCl, en un disolvente como acetato de etilo, para formar una  $\alpha$ -halometilcetona:



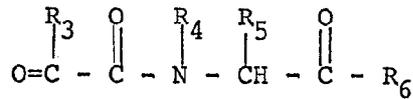
Este producto puede hacerse reaccionar después con un equivalente de formamidomalonato de dietilo y después descarboxilarse en HCl acuoso para formar derivados del ácido 2-amino-4-cetocarboxílico, es decir, compuestos de fórmula:



Estos compuestos de la fórmula general pueden ser después copulados con compuestos de fórmula general

30

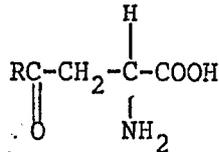
1



en presencia de un agente reductor como cianoborohidruro sé-  
dico para formar los compuestos de esta invención.

5

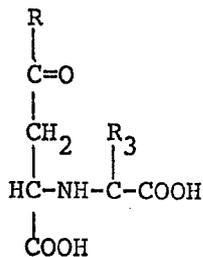
Alternativamente, el compuesto



pueden ser copulados con  $R_3-C-COOH$  para formar compuestos  
de fórmula

10

de fórmula



15

que a su vez pueden ser copulados con prolina en presencia  
de DCC o DPPA para formar los compuestos de esta invención.

20

El intermedio diazometílico puede formarse práctica-  
mente con cualquier compuesto orgánico carboxilado, por  
ejemplo, el compuesto  $R-C-OH$  puede ser un aminoácido diful-  
cional, un aminoácido trifuncional, cualquier ácido dicarbo-  
xílico o cualquier ácido carboxílico.

25

Si es necesario, pue-  
den utilizarse grupos protectores apropiados. Los hidroxi-de-  
rivados se sintetizan por reducción convencional de los co-  
rrespondientes ceto-análogos.

30

Este tipo de reacciones es especialmente útil cuando  
R representa un grupo  $HOOC-CH_2-$ ,  $HOCH_2-$  o  $HSCH_2-$ . Se consi-  
dera en estos casos que los grupos funcionales citados pue-

1 den hacerse reaccionar además para formar ésteres, tioésteres, éteres, ésteres o tioésteres "inversos", amidas, amidas "inversas" y similares.

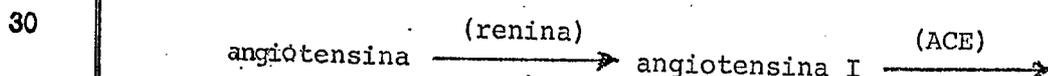
5 Los compuestos de esta invención contienen uno o más carbonos asimétricos como indican los asteriscos en la fórmula general. Por consiguiente, los compuestos se presentan en formas estereoisoméricas o en mezclas racémicas de las mismas. Todas ellas están dentro del ámbito de la invención. Las síntesis antes descritas pueden utilizar un racemato o 10 uno de los enantiómeros como compuesto de partida. Cuando se utiliza la mezcla racémica como compuesto de partida en el procedimiento de síntesis o se obtiene una mezcla racémica en la síntesis, los estereoisómeros obtenidos en el producto pueden ser separados por métodos cromatográficos o de cristalización fraccionada convencionales. En general, el isómero 15 S respecto al átomo de carbono que lleva el grupo  $R_1$  constituye la forma isomérica preferida. También se prefiere el isómero S respecto al átomo de carbono que lleva el grupo  $R_3$  así como el isómero S respecto al átomo de carbono que lleva el grupo  $R_5$ .

20 Los compuestos de esta invención forman sales básicas con diversas bases orgánicas e inorgánicas que también están dentro del ámbito de la invención. Estas sales incluyen las sales amónicas, las sales metálicas alcalinas como las de sodio y potasio (que son las preferidas), las sales de metales 25 alcalino-térreos como las de calcio y magnesio, las sales con bases orgánicas, por ejemplo dicitclohexilamina, benzatrina, N-metil-D-glucamina y procaína y las sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Se prefieren las sales no 30 tóxicas y fisiológicamente aceptables.

1 Las sales se forman por métodos convencionales, haciendo  
do reaccionar la forma ácida libre del producto con uno o más  
equivalentes de la base apropiada que proporciona el catión  
deseado, en un disolvente o en un medio en el que la sal sea  
5 insoluble, o en agua separando después el agua por liofili-  
zación. Neutralizando la sal con un ácido insoluble tal como  
una resina cambiadora de catión en la forma hidrógeno (v.g.  
una resina de ácido poliestirensulfónico como la Dowex 50) o  
con una solución acuosa ácida y extrayendo con un disolvente  
10 orgánico, por ejemplo acetato de etilo, diclorometano o simi-  
lares, puede obtenerse la forma ácida libre y, si se desea,  
formarse otra sal.

Otros detalles experimentales adicionales se encuentran  
15 en los ejemplos que son las realizaciones preferidas y tam-  
bién sirven como modelos para la preparación de otros miem-  
bros del grupo.

Los compuestos de esta invención inhiben la conversión  
del decapeptido angiotensina-I en angiotensina II y, por lo  
20 tanto, son útiles para reducir o aliviar la hipertensión de-  
pendiente de la angiotensina. La acción del enzima renina so-  
bre el angiotensinógeno, una pseudoglobulina del plasma sangui-  
neo, produce angiotensina I. La angiotensina I es convertida  
por el enzima convertidor de la angiotensina (ACE) en angio-  
25 tensina II. Esta última es una sustancia presora activa que  
ha sido implicada como agente causante de diversas formas de  
hipertensión en varias especies de mamíferos, por ejemplo ra-  
tas y perros. Los compuestos de esta invención intervienen en  
la secuencia





1 grantes como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algí-  
nico y similares; lubricantes como estearato magnésico; edul-  
corantes como sacarosa, lactosa o sacarina; aromatizantes  
como menta, aceite de gaulteria o cereza. Cuando la dosis  
5 unitaria es una cápsula, puede contener además de los mate-  
riales del tipo citado un vehículo líquido tal como un acei-  
te graso. Otros diversos materiales pueden encontrarse en for-  
ma de recubrimientos o para modificar de alguna otra manera  
la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo, las ta-  
10 bletas pueden ser recubiertas con goma laca, azúcar o ambas.  
Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, saca-  
rosa como agente edulcorante, metilparaben y propilparaben  
como preservativo, un colorante y un aromatizante, como aro-  
ma de cereza o de naranja. También es posible incorporar an-  
15 tioxidantes. Los antioxidantes adecuados son el nicotinato  
de  $\alpha$ -tocoferol, las vitaminas A, C y E y los análogos de la  
vitamina E conocidos, el palmitato de retinal y otros antioxi-  
dantes conocidos como aditivos alimentarios, tales como los  
galatos.

20 Las composiciones estériles para inyección pueden for-  
mularse de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional,  
disolviendo o suspendiendo la sustancia activa en un vehículo  
como agua, un aceite vegetal natural como aceite de sésamo,  
25 aceite de coco, aceite de cacahuet, aceite de semilla de algo-  
dón, etc o un vehículo graso sintético como oleato de etilo  
o similares. Pueden incorporarse tampones, preservativos y si-  
milares a voluntad.

30 Esta invención será descrita también mediante los siguien-  
tes ejemplos. Todas las temperaturas son en grados Celsius  
salvo indicación en contrario. Habitualmente se utilizan can-

1      tidades equivalentes molares de las sustancias reaccionantes.

EJEMPLO 1

Síntesis del ácido N-(1-carboxi-3-ceto-5-fenilpentil)-Ala-L-tiazolidin-2-carboxílico

5      A. Se hacen reaccionar 40 milimoles de ácido hidrocínámico en acetato de etilo a -30°C con diazometano, mediante la reacción del anhídrido mixto, para formar 1-diazo-2-ceto-4-fenilbutano. Este último compuesto se convierte en el producto deseado por reacción con HBr en acetato de etilo y el producto 1-bromo-2-ceto-4-fenilbutano se aísla por cristalización fraccionada.

10      B. Se hacen reaccionar 10 micrómoles del producto de la Etapa A en etanol con 10 micrómoles de formamidomalonato de dietilo en presencia de 10 micrómoles de yoduro potásico y 10 micrómoles de etóxido sódico, a la temperatura de reflujo, durante 10 horas. El compuesto resultante se descarboxila en HCl 6N. El producto, la sal hidrocioruro del ácido 2-amino-4-ceto-6-fenilhexanoico, se aísla por cristalización en agua/etanol.

15      C. Se hacen reaccionar 20 micrómoles del producto de la Etapa B en etanol/agua que contiene tamices moleculares y dos equivalentes de bicarbonato sódico con 200 micrómoles de ácido piruvoil-L-tiazolidin-4-carboxílico en presencia de 22 micrómoles de cianoborohidruro sódico, durante 24 horas a la temperatura ambiente. El producto deseado, ácido N-(1-carboxi-3-ceto-fenil-5-pentil)-Ala-L-tiazolidin-4-carboxílico, se obtiene por cromatografía convencional.

1

EJEMPLO 2

Síntesis del ácido N-(1-carboxi-1-metil-3-ceto-5-fenil-pentil)-Ala-L-tiazolidin-4-carboxílico

5

A. Se enfría a 0°C una solución en ácido clorhídrico de 30 milimoles del éster metílico del ácido 2-amino-4-cetofenil-hexanoico de la Etapa B, Ejemplo 1, y 6,36 g (60 milimoles) de benzaldehído recién destilado en 20 ml de cloruro de metileno y después se agrega lentamente una solución de 3,03 g (30 milimoles) de trietilamina en 7 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se deja durante la noche a la temperatura ambiente con agitación. Después de separar el disolvente, el residuo se recoge en acetato de etilo. El aceite se lava con agua y cloruro sódico saturado y después se seca sobre sulfato magnésico y se concentra para dar el éster metílico del ácido 2-(bencilidenamino)-4-ceto-6-fenil-hexanoico.

10

15

20

25

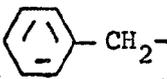
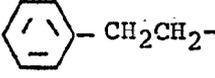
30

B. A una solución de 20 milimoles de diisopropilamiduro de litio en tetrahydrofurano, enfriada a -73°C y magnéticamente agitada bajo una capa de nitrógeno, se agrega una solución de 18 milimoles del éster metílico del producto de la Etapa A de este ejemplo en 30 ml de tetrahydrofurano. Una vez terminada la adición, el baño refrigerante se sustituye por un baño de agua caliente. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción asciende a 40°C, la capa de nitrógeno se sustituye por un globo hinchable. Después la mezcla de reacción se satura de yodometano haciendo pasar un rápida corriente de yodometano a través de la solución mientras la temperatura se mantiene entre 40 y 50°C. Después la mezcla se suspende durante una hora en atmósfera de freon, se apaga la reacción con salmuera y se extrae con éter para dar el éster metílico del ácido 2-metil-2-(bencilidenamino)-4-ceto-6-fenil-hexanoico.

1 C. Una mezcla del producto de la Etapa B en 10 ml de  
éter y 55 ml de HCl acuoso 2N se agita fuertemente a la tem-  
peratura ambiente durante 3 horas. Se decanta la fase acuo-  
5 sa, se lava con éter y se concentra a vacío. El residuo cris-  
talino se lava con metanol y éter para dar el éster metíli-  
co del ácido 2-amino-4-ceto-2-metil-6-fenil-hexanoico.

EJEMPLOS 3 a 5

Se repite el Ejemplo 1 varias veces, sustituyendo el  
ácido piruvoil-L-tiazolidin-4-carboxílico en la Etapa C por  
10 el ácido indicado de la columna A. El producto es análogo al  
del Ejemplo 1 pero contiene el grupo R<sub>3</sub> mostrado en la colum-  
na B:

Ej.	A	B (R <sub>3</sub> )
15 3	ácido 3-fenilpiruvoil-L-tia- zolidin-4-carboxílico	 -CH <sub>2</sub> -
4	ácido α-ceto-4-fenilbutiril- L-tiazolidin-4-carboxílico	 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
20 5	ácido α-ceto-glutaril-L-tiazo- lidin-4-carboxílico	HOOC-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -

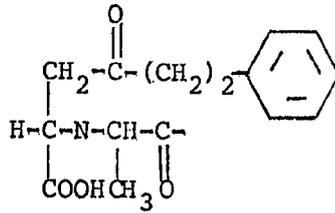
EJEMPLOS 6 a 8

Se repite el Ejemplo 2 varias veces, sustituyendo el  
ácido piruvoil-L-tiazolidin-4-carboxílico en la Etapa B por  
los ácidos de los Ejemplos 3 a 5. Cada uno de los productos  
25 difiere del producto análogo respectivo de los Ejemplos 3 a 5  
en que R<sub>3</sub> es metilo en todos ellos.

EJEMPLOS 9 a 102

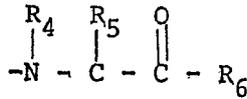
Se repite el Ejemplo 1 un número de veces, sustituyendo  
el ácido piruvoil-L-tiazolidin-4-carboxílico en la Etapa C  
30 por el ácido mostrado en la Columna A. El producto contiene

1 en cada caso el grupo



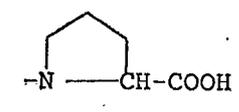
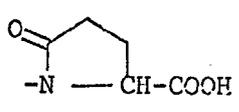
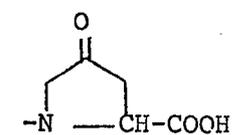
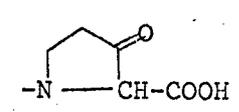
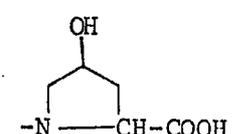
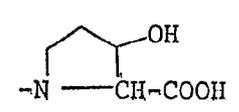
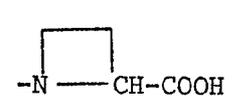
5

pero el radical



es el indicado en la columna B:

10

Ej. n°	A	B
9	piruvoil-L-Pro	
10	piruvoil-L-Glu	
11	piruvoil-4-ceto-L-Pro	
12	piruvoil-3-ceto-L-Pro	
13	piruvoil-4-hidroxi-L-Pro	
14	piruvoil-3-hidroxi-L-Pro	
15	ácido piruvoil-L-azetidín-2-carboxílico	

25

30

1

Ej.  
n°

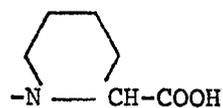
A

B

5

16

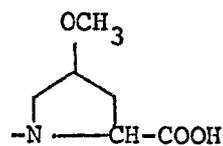
ácido piruvoil-L-pipecolínico



10

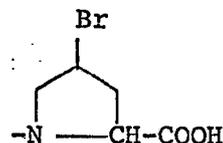
17

piruvoil-4-metoxi-L-Pro



18

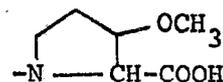
piruvoil-4-bromo-L-Pro



15

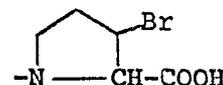
19

piruvoil-3-metoxi-L-Pro



20

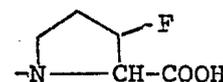
piruvoil-4-bromo-L-Pro



20

21

piruvoil-3-flúor-L-Pro



22

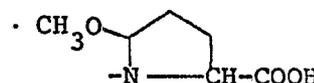
piruvoil-5-flúor-L-Pro



25

23

piruvoil-5-metoxi-L-Pro



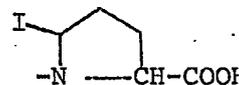
24

piruvoil-5-hidroxi-L-Pro



25

piruvoil-5-yodo-L-Pro



30

26

piruvoil-5-bromo-L-Pro



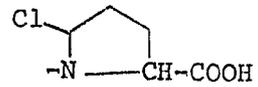
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Ej.  
n°

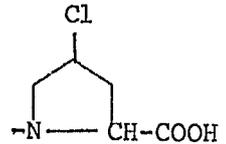
A

B

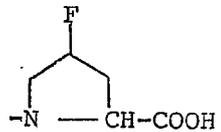
27 piruvoil-5-cloro-L-Pro



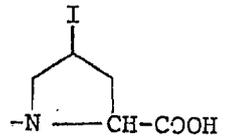
28 piruvoil-4-cloro-L-Pro



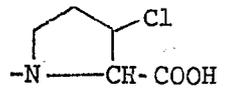
29 piruvoil-4-flúor-L-Pro



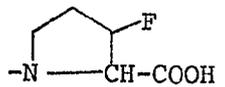
30 piruvoil-4-yodo-L-Pro



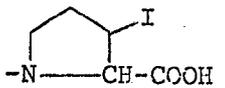
31 piruvoil-3-cloro-L-Pro



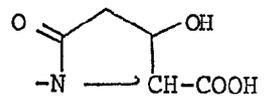
32 piruvoil-3-flúor-L-Pro



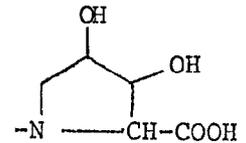
33 piruvoil-3-yodo-L-Pro



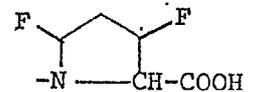
34 piruvoil-3-hidroxi-<Glu



35 piruvoil-3,4-dihidroxi-L-Pro



36 piruvoil-2,5-difluor-L-Pro



1

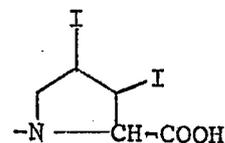
Ej.  
n°

A

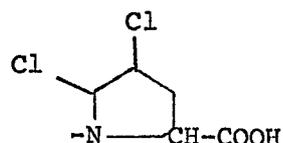
B

5

37 piruvoil-3,4-diyodo-L-Pro

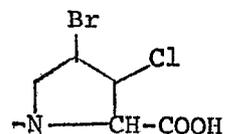


38 piruvoil-4,5-dicloro-L-Pro

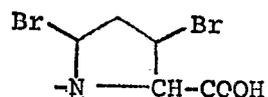


10

39 piruvoil-3-cloro-4-bromo-L-Pro

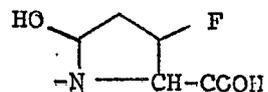


40 piruvoil-3,5-dibromo-L-Pro

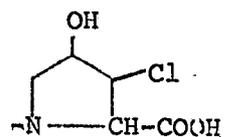


15

41 piruvoil-3-flúor-5-hidroxi-L-Pro

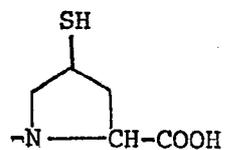


42 piruvoil-3-cloro-4-hidroxi-L-Pro



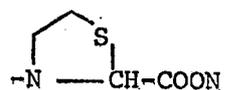
20

43 piruvoil-4-mercapto-L-Pro

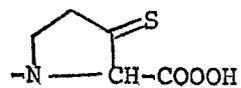


25

44 piruvoil-3-tio-L-Pro

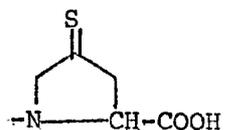


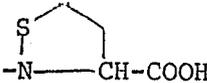
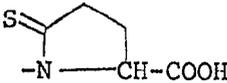
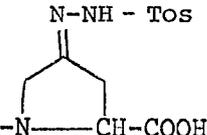
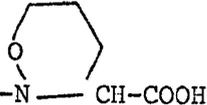
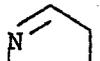
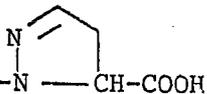
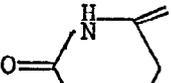
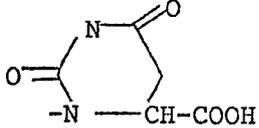
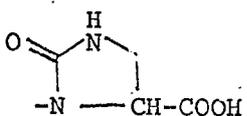
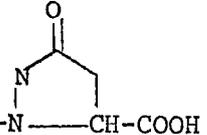
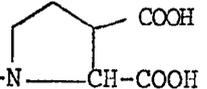
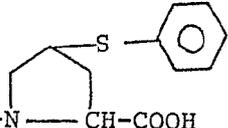
45 piruvoil-3-tioxo-L-Pro



30

46 piruvoil-4-tioxo-L-Pro



1	Ej. n°	A	B
5	47	piruvoil-5-tio-L-Pro	
	48	piruvoil-5-tioxo-L-Pro	
10	49	piruvoil-4-hidrazinotosil-L-Pro	
	50	piruvoil-N  CH-COOH	
15	51	piruvoil-N  CH-COOH	
	52	piruvoil-N  CH-COOH	
20	53	piruvoil-N  CH-COOH	
	54	piruvoil-N  CH-COOH	
25	55	piruvoil-3-carboxi-L-Pro	
30	56	piruvoil-4-feniltio-L-Pro	

1

Ej.  
n°

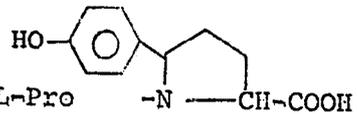
A

B

5

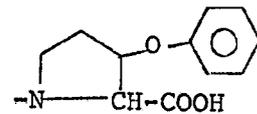
57

piruvoil-5-hidroxifenil-L-Pro



58

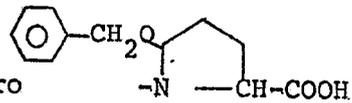
piruvoil-3-fenoxi-L-Pro



10

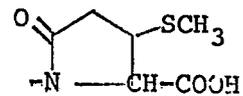
59

piruvoil-5-benciloxi-L-Pro



60

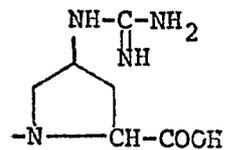
piruvoil-3-metiltio-5-ceto-L-Pro



15

61

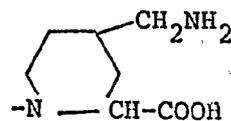
piruvoil-4-guanidino-L-Pro



20

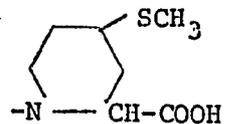
62

ácido piruvoil-3-aminometil-L-pipecolínico



63

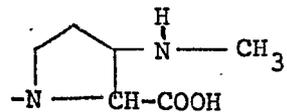
ácido piruvoil-4-metiltio-L-pipecolínico



25

64

piruvoil-3-metilamino-L-Pro



65

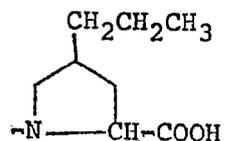
piruvoil-5-fenil-L-Pro

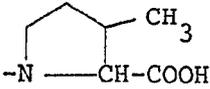
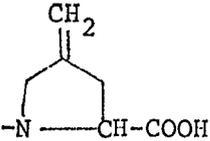
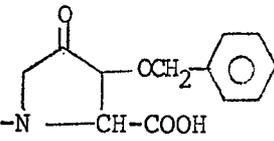
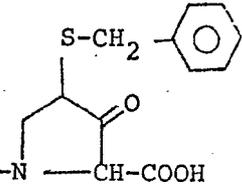
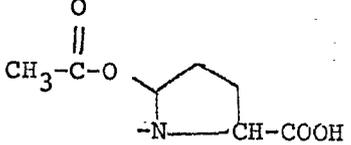
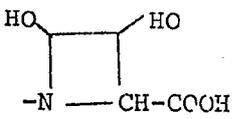
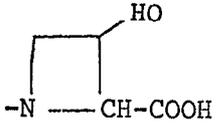
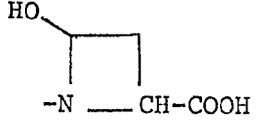
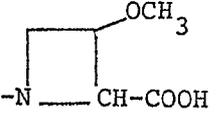


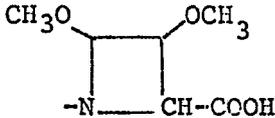
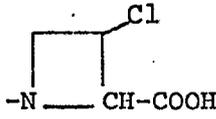
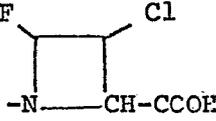
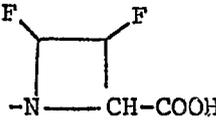
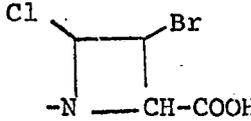
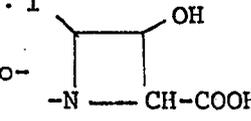
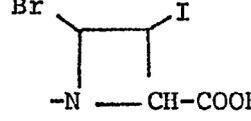
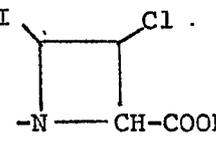
30

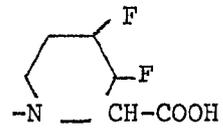
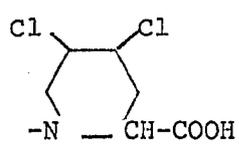
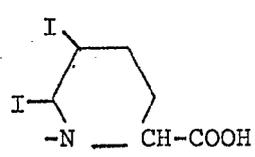
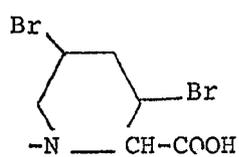
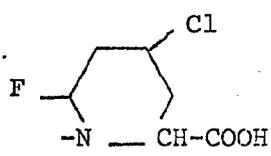
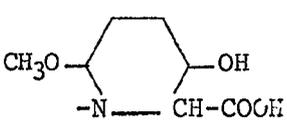
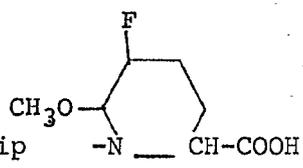
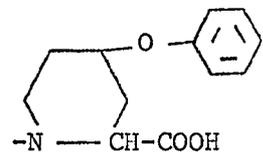
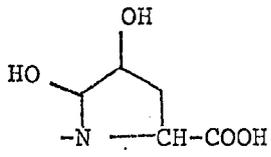
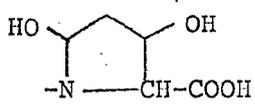
66

piruvoil-4-propil-L-Pro



1	Ej. n°	A	B
5	67	piruvoil-3-metil-L-Pro	
	68	piruvoil-4-metilen-L-Pro	
10	69	piruvoil-3-benciloxi-4-ceto-L-Pro	
15	70	piruvoil-4-benciltio-3-ceto-L-Pro	
	71	piruvoil-5-acetoxi-L-Pro	
20	72	ácido piruvoil-3,4-dihidroxi-L-azetidín-2-carboxílico	
	73	ácido piruvoil-3-hidroxi-L-azetidín-2-carboxílico	
25	74	ácido piruvoil-4-hidroxi-L-azetidín-2-carboxílico	
30	75	ácido piruvoil-3-metoxi-L-azetidín-2-carboxílico	

1	Ej. n°	A	B
5	76	ácido piruvoil-4-metoxi-L-azetidin-2-carboxílico	
	77	ácido piruvoil-3,4-dimetoxi-L-azetidin-2-carboxílico	
10	78	ácido piruvoil-3-cloro-L-azetidin-2-carboxílico	
	79	ácido piruvoil-3-cloro-4-flúor-L-azetidin-2-carboxílico	
15	80	ácido piruvoil-3,4-diflúor-L-azetidincarboxílico	
20	81	ácido piruvoil-3-bromo-4-cloro-L-azetidin-2-carboxílico	
	82	ácido piruvoil-3-hidroxi-4-yodo-L-azetidin-carboxílico	
25	83	ácido piruvoil-3-yodo-4-bromo-L-azetidin-2-carboxílico	
30	84	ácido piruvoil-3-cloro-4-yodo-L-azetidin-2-carboxílico	

Ej. n°	A	B
1		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
85	piruvoil-3,4-difluor-Pip	
86	piruvoil-4,5-dicloro-Pip	
87	piruvoil-5,6-diyodo-Pip	
88	piruvoil-3,5-dibromo-Pip	
89	piruvoil-4-cloro-6-fluor-Pip	
90	piruvoil-3-hidroxi-6-metoxi-Pip	
91	piruvoil-5-fluor-6-metoxi-Pip	
92	piruvoil-4-fenoxi-Pip	
93	piruvoil-4,5-dihidroxi-Pro	
94	piruvoil-3,5-dihidroxi-Pro	

1

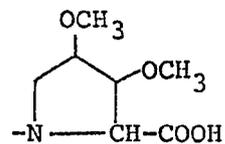
Ej.  
n°

A

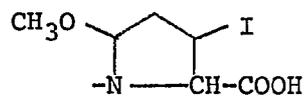
B

5

95 piruvoil-3,4-dimetoxi-Pro

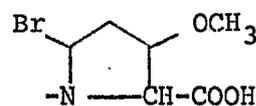


96 piruvoil-3-yodo-5-metoxi-Pro

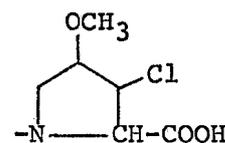


10

97 piruvoil-3-metoxi-5-bromo-Pro

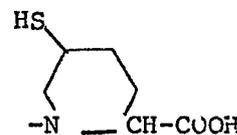


98 piruvoil-4-metoxi-5-cloro-Pro

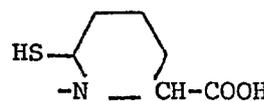


15

99 piruvoil-5-mercapto-Pip

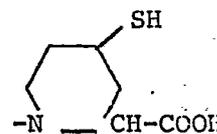


100 piruvoil-6-mercapto-Pip

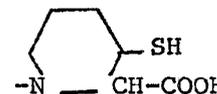


20

101 piruvoil-4-mercapto-Pip



102 piruvoil-3-mercapto-Pip



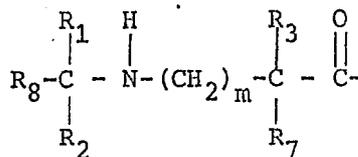
25

EJEMPLOS 103 a 196

Se repiten los Ejemplos 9 a 102, utilizando cada uno de los análogos fenilpiruvoílicos de cada uno de los compues-  
piruvoílicos empleados en los Ejemplos 9 a 102. En todos los  
casos se obtiene un compuesto donde el radical

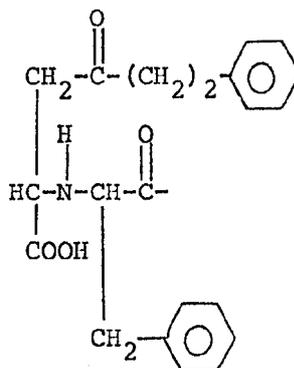
30

1



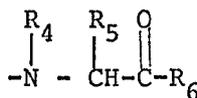
corresponde a la fórmula

5



10

y el radical



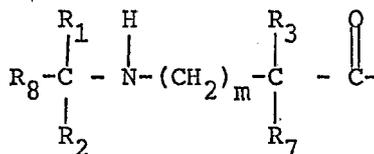
15

es el radical B del ejemplo que se está repitiendo.

EJEMPLOS 193 a 290

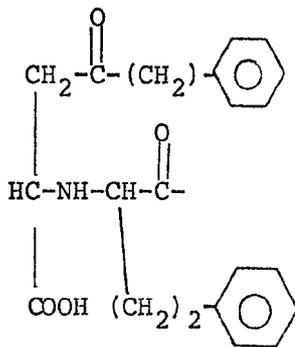
De nuevo se repiten los Ejemplos 9 a 102, utilizando cada uno de los análogos 2-ceto-4-fenilbutirílicos de los compuestos piruvóilicos de los Ejemplos 9 a 102. En todos los casos se obtiene un compuesto donde el radical

20



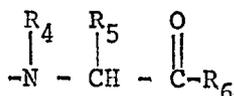
corresponde a la fórmula

25



30

1 y el radical

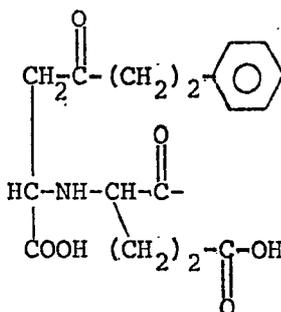


5 es el radical B del ejemplo particular repetido.

EJEMPLOS 291 a 384

De nuevo se repiten los Ejemplos 9 a 102, sustituyendo los compuestos piruvóicos de los citados ejemplos por sus respectivos análogos  $\alpha$ -cetoglutarílicos. En todos los casos, el compuesto obtenido contiene la estructura

10



15

y el radical  $-N-CH_x-C(=O)-R_6$  corresponde al radical B del Ejemplo repetido.

EJEMPLO 385

20

Por tratamiento de cualquiera de los productos intermedios de la Etapa B de los Ejemplos 9 a 348 de acuerdo con el Ejemplo 2, se obtienen los 1-metil-derivados de cada uno de los productos finales de los Ejemplos 9 a 384, respectivamente.

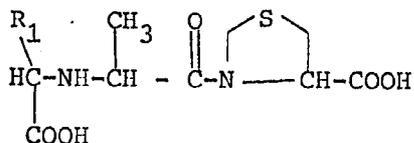
25

EJEMPLOS 386 a 410

Se repite el Ejemplo 1 varias veces, sustituyendo el ácido hidrocínámico por cada uno de los ácidos de la Columna A incluida a continuación, para formar un producto de fórmula general

30

1

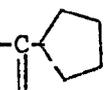
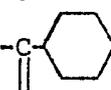
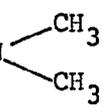


donde  $R_1$  es en cada uno de los casos el indicado en la Columna B.

5

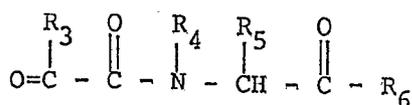
Ej.	Columna A	Columna B ( $R_1$ )	
386	ácido benzoico	$-CH_2-C(=O)-C_6H_5$	
10	387	ácido p-hidroxibenzoico	$-CH_2-C(=O)-C_6H_4-OH$
15	388	ácido p-metoxibenzoico	$-CH_2-C(=O)-C_6H_4-OCH_3$
	389	ácido o-hidroxibenzoico	$-CH_2-C(=O)-C_6H_4-OH$
20	390	ácido p-fluorbenzoico	$-CH_2-C(=O)-C_6H_4-F$
	391	ácido m-bromobenzoico	$-CH_2-C(=O)-C_6H_4-Br$
25	392	ácido m-bromofenilacético	$-CH_2-C(=O)-CH_2-C_6H_4-Br$
	393	ácido 2-fenilpropanoico	$-CH_2-C(=O)-CH_2-CH_2-C_6H_5$
30	394	ácido acético	$-CH_2-C(=O)-CH_3$

1

Ej.	Columna A	Columna B (R <sub>1</sub> )
395	ácido propanoico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{CH}_3$
5	396 ácido butírico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-(CH}_2)_2\text{CH}_3$
397	ácido isobutírico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH-(CH}_3)_2$
398	ácido pentanoico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-(CH}_2)_3\text{CH}_3$
10	399 ácido isopentanoico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$
400	ácido 2-aminoacético	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{NH}_2$
15	401 ácido 3-aminopropanoico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
402	ácido 3-hidroxipropanoico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
20	403 ácido ciclopentanocarboxílico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-}$ 
404	ácido ciclohexanocarboxílico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-}$ 
405	ácido 3,3-dimetilaminopropanoico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{CH-N}$ 
25	406 ácido 3-metiltiopropoico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{SCH}_3$
407	ácido 3-etiltiopropoico	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-(CH}_2)_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_3$
30	408 ácido fenoxiacético	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{-O-}$ 

1	Ej.	Columna A	Columna B (R <sub>1</sub> )
	409	ácido benciloxiacético	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$ 
5	410	ácido fenilaminoacético	$\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-CH}_2\text{NH-}$ 

Cualquier diaminoácido que contenga un grupo α-amino puede ser utilizado en la Etapa B si se hace reaccionar primero con aquél un grupo protector adecuado, v.g. Boc o Cbo. En este caso, el grupo amino formado en la Etapa B del procedimiento debe ser protegido de nuevo antes de la reacción con



15 como en la Etapa C.

Después de la Etapa C pueden seguirse los procedimientos de desprotección de los grupos NH<sub>2</sub>, conocidos en este campo.

20 Además, el ácido piruvoil-tiazolidin-2-carboxílico puede ser sustituido en cada uno de los Ejemplos 386 a 410 por cualquiera de los compuestos piruvoílico, fenilpiruvoílico, α-ceto-4-fenilbutirílico o glutarílico de los Ejemplos 3 a 5 y 9 a 385.

#### EJEMPLO 411

25 Síntesis de N-(1-carboxi-2-bencil-tio-2,2-dimetiletil)-α-metil-Ala-L-Pro-amida

30 Se agregan 3,2 g de tamices moleculares pulverizados a una solución de 5 milimoles de ácido 3-benciltio-3,3-dimetilpirúvico y 1 milimol de α-metil-alanil-L-prolinamida en 10 ml de etanol y 5 milimoles de bicarbonato sódico en agua.

1 La mezcla se agita durante 30 minutos y después se agregan  
gota a gota y agitando, a lo largo de 4 horas, 130 mg de  
cianoborohidruro sódico en 2 ml de etanol. La mezcla se agi-  
ta durante la noche. Los tamices moleculares se separan por  
5 filtración. El disolvente se separa a vacío y el producto se  
seca sobre hidróxido sódico y pentóxido de fósforo en lente-  
jas, en un desecador a vacío. El compuesto del título se ob-  
tiene en forma pura por cromatografía convencional.

EJEMPLO 412

10 Síntesis del éster metílico de N-(L-1-metoxicarbonil-2-p-  
benciloxifenetil)-Ala-L-Pro

Se mezclan 2 milimoles de la sal hidrocioruro del és-  
ter metílico de O-bencil-L-tirosina en 7 ml de etanol abso-  
luto y 0,25 ml de agua con 2 milimoles de bicarbonato sódico.  
15 A esta solución se agregan 10 milimoles del éster metílico  
de N-piruvoil-L-prolina y 3,2 g de tamices moleculares pulve-  
rizados. La mezcla se agita durante 30 minutos y después se  
añaden gota a gota y agitando, a lo largo de un periodo de  
4 horas a la temperatura ambiente, 130 mg de cianoborohidruro  
20 sódico en 2,5 ml de etanol absoluto. La mezcla se agita du-  
rante la noche. Los tamices moleculares se separan por fil-  
tración y el precipitado se lava con una pequeña cantidad  
de etanol. El disolvente procedente de los filtrados combina-  
dos se evapora a presión reducida para dar un aceite. Parte  
25 del producto crudo (0,38 g) se purifica por cromatografía  
de reparto (columna de 1,2 x 98 cm) con Sephadex G-25 equili-  
brado con butanol/ácido acético/agua (4:1:5 en volumen). El  
producto (277 mg) se eluye con la fase superior. El material  
recuperado se purifica de nuevo en una columna de Sephadex  
30 LH-20 (2,2 x 100 cm), equilibrada y desarrollada con tetra-

1 hidrofurano/isopropanol (3:7 en volumen).

EJEMPLO 413

Síntesis de N-(L-1-carboxi-2-p-benciloxifenetil)-Ala-L-Pro

5 Se saponifican 330 mg del producto del Ejemplo 412 en  
1,5 ml de KOH 1M en metanol, a la temperatura ambiente, du-  
rante una hora. El producto crudo se purifica por cromatogra-  
fía de reparto como se ha descrito en el Ejemplo 412 (colum-  
na de Sephadex G-25). El producto parcialmente purificado se  
10 obtiene en forma aparentemente pura por cromatografía en una  
columna de Dowex 50W-X8 (1,2 x 48 cm) eluída con piridina  
al 2 %.

EJEMPLO 414

Síntesis de N-(L-1-carboxi-2-p-hidroxifeniletíl)-Ala-L-Pro

15 Se hidrogenan durante 5 horas a la temperatura ambiente  
10 mg del producto del Ejemplo 413 en 1,0 ml de metanol, con  
hidrógeno gaseoso a 10 psi (0,7 kg/cm<sup>2</sup>) y 10 mg de paladio  
al 10 % sobre carbón como catalizador. El catalizador se se-  
para por filtración y el disolvente se separa en un evapora-  
dor giratorio. El material se purifica de nuevo por cromato-  
20 grafía en una columna de Sephadex G-10 (1,2 x 99 cm), equi-  
librada y eluída con piridina al 2 %. El producto deseado se  
obtiene con un rendimiento de 5,8 mg.

EJEMPLO 415

Síntesis de N-[L-1-carboxi-2-(p-hidroxi-3-yodofenil)etil]-Ala-  
L-Pro

25 En un tubo de polipropileno de 12 x 75 mm se introducen  
2,2 milimoles de Iodogen (Pierce Chemical Co.) en 1,0 ml de  
diclorometano. A medida que se hace girar el tubo, se sepa-  
ra el disolvente con una corriente de nitrógeno seco. Se di-  
30 suelven 1,02 mg del producto del Ejemplo 414 y 37 microg. de

1 yoduro sódico en 1 ml de tampón de fosfato sódico 0,05M,  
pH 7,4, y la solución se transfiere a un tubo de polipropi-  
leno. El tubo y su contenido se dejan en un baño de hielo  
5 durante 10 minutos, mezclando ocasionalmente. Después la so-  
lución que contiene el producto deseado se transfiere a un  
tubo de cultivo de vidrio de 12 x 75 mm.

Alternativamente, el compuesto del título puede ser  
obtenido empleando el éster metílico de 3-yodo-L-tirosina en  
lugar del éster metílico de O-bencil-L-tirosina en el proce-  
10 dimiento del Ejemplo 412. Los ésteres dimetílicos del pro-  
ducto resultante se separan por saponificación con KOH 1M en  
metanol a la temperatura ambiente, durante una hora. El com-  
puesto citado se obtiene por cromatografía en una columna de  
Sephadex-10 equilibrada y desarrollada con piridina al 2 %.  
15 Por liofilización se obtiene un polvo seco.

EJEMPLO 416

Síntesis del éster t-butílico de N-(1-carboxi-2-hidroxi-2-  
feniletíl)-Tyr-4-hidroxi-L-Pro

20 Se agregan 3,2 g de tamices moleculares en polvo a una  
solución de 2 milimoles de  $\alpha$ -fenilserina y 10 milimoles del  
éster t-butílico de N-(2-oxo-3-p-hidroxifenilpiruvoil)-L-4-  
hidroxi-Pro en 7 ml de etanol absoluto y 2 milimoles de bi-  
carbonato sódico en agua. La mezcla se agita durante media  
25 hora. Se agregan gota a gota y agitando, a lo largo de 8 ho-  
ras, 130 mg de cianoborohidruro sódico en 2 ml de etanol ab-  
soluta. La mezcla se agita durante la noche. Los tamices mo-  
leculares se separan por filtración y se lavan con etanol. El  
disolvente se separa a presión reducida. El residuo se tri-  
30 tura con éter dietílico a 0°C y el producto se recoge por fil-  
tración. El producto se seca sobre hidróxido sódico y pentó-

1 xido de fósforo en un desecador de vacío. El compuesto del título se obtiene por cromatografía convencional.

EJEMPLO 417

Síntesis de N-(1-carboxi-2-hidroxi-2-fenetil)-Tyr-L-Pro

5 El producto del Ejemplo 416 se disuelve en 3 ml de ácido trifluoracético anhidro. Al cabo de 30 minutos a la temperatura ambiente, se separa el disolvente para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 418

10 Síntesis del éster t-butílico de N-(1-etoxicarbonil-2-hidroxi-2-feniletíl)-Tyr-L-Pro

Empleando el éster etílico de  $\beta$ -fenilserina en lugar de  $\beta$ -fenilserina en el Ejemplo 416, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 419

15 Síntesis de N-(1-etoxicarbonil-2-hidroxi-2-fenetil)Tyr-L-Pro

El producto del Ejemplo 418 se disuelve en ácido fluoracético anhidro a la temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos se separa el ácido trifluoracético en un evaporador giratorio a alto vacío para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 420

20 Síntesis del éster t-butílico de N-(1-carboxi-2-hidroxi-2-feniletíl)-Tyr-L-Pro

El producto del Ejemplo 418 se disuelve en 3 ml de NaOH 0,5M en etanol. Al cabo de 1 hora a la temperatura ambiente, la solución se neutraliza y el compuesto del título se recupera por cromatografía convencional.

EJEMPLO 421

30 Síntesis del éster t-butílico de N-(L-1-etoxicarbonil-2-hidroxibutil)-Trp- $\alpha$ -metil-L-Pro

Se disuelven 2 milimoles del éster  $\alpha$ -etílico de  $\beta$ -hidroxil-

1 L-norvalina en una solución de 10 milimoles del éster t-bu-  
tílico de N-(3-indol-piruvoil)- $\alpha$ -metil-L-prolina en 10 ml de  
5 etanol absoluto. Se agregan con agitación 3,2 g de tamices  
moleculares en polvo. Al cabo de 30 minutos, se añaden gota  
a gota, a lo largo de 4 horas, 130 mg de cianoborohidru-  
10 ró sódico en 2,5 ml de etanol absoluto. La mezcla se agita a la  
temperatura ambiente durante la noche. Los tamices moleculares  
se separan por filtración. El disolvente del filtrado se se-  
para por evaporación bajo alto vacío. El compuesto deseado  
se obtiene por cromatografía convencional.

EJEMPLO 422

Síntesis de N-(L-1-etoxicarbonil-2-hidroxibutil)-Trp- $\alpha$ -metil-

L-Pro

15 El producto del Ejemplo 421 se trata con HF anhidro en  
presencia de anisol para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 423

Síntesis de N-(L-1-carboxi-2-hidroxibutil)-Trp- $\alpha$ -metil-L-Pro

20 El producto del Ejemplo 422 se saponifica en KOH 1M  
en metanol en atmósfera de argón durante 1 hora para dar el  
compuesto del título.

EJEMPLO 424

Síntesis de N-(1-carboxi-2-mercapto-2,2-dimetiletíl)- $\alpha$ -metil-

Ala-L-Pro-amida

25 El producto N-(1-carboxi-2-benciltio-2,2-dimetiletíl)-  
 $\alpha$ -metil-Ala-L-Pro-amida obtenido en el Ejemplo 411 se trata  
con HF anhidro en presencia de anisol para dar el compuesto  
del título.

1

EJEMPLO 425

Síntesis del éster t-butílico de N-(1-metil-1-feniltiocar-  
bonil-m-nitro-p-hidroxi-feniletíl)-N-Boc-Lys-L-2,3-ΔPro

5

Empleando el éster t-butílico de N-(N-Boc-amino-α-oxo-  
hexanoil)-2,3-deshidro-L-prolina y el éster α-tiofenílico  
de 1-metil-3-nitro-L-tirosina como reactivos en el procedi-  
miento del Ejemplo 416, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 426

10

Síntesis del éster t-butílico de N-(1-metil-1-tiocarbonil-  
m-nitro-p-hidroxifeniletíl)-N-Boc-Lys-2,3-ΔL-Pro

El producto del Ejemplo 425 se trata con NaSH para dar  
el compuesto del título.

EJEMPLO 427

15

Síntesis de N-(1-metil-1-tiocarboxi-m-nitro-p-hidroxifenil-  
etíl)-Lys-L-Pro

El producto del Ejemplo 426 se disuelve en ácido tri-  
fluoracético anhidro en presencia de anisol y se deja en re-  
poso durante 30 minutos para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 428

20

Síntesis de N-(1-metil-1-feniltiocarbonil-m-nitro-p-hidroxi-  
feniletíl)-Lys-2,3-deshidro-L-prolina

El producto del Ejemplo 425 se trata con ácido trifluor-  
acético como en el Ejemplo 427 para dar el compuesto deseado.

EJEMPLO 429

25

Síntesis del éster t-butílico de N-(1-carboxi-1-metil-m-nitro-  
p-hidroxifeniletíl)-Glu-(γ-éster t-butílico)-3-hidroxi-L-pro-  
lina

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 416, se hace  
reaccionar α-metil-m-nitro-L-tirosina como el éster difenil-  
metílico de N-(5-Boc-amino-2-oxoglutaril)-3-hidroxi-L-proli-

1 na para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 430

Síntesis del éster t-butílico de N-(1-carboxi-1-metil-m-amino-p-hidroxifeniletíl-Glu-( $\gamma$ -éster t-butílico)-3-hidroxi-L-

5 prolina

El producto del Ejemplo 429 en etanol se hidrogena con hidrógeno a 30 psi (2,1 kg/cm<sup>2</sup>) durante 3 horas, empleando como catalizador paladio al 10 % sobre carbón. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se separa a presión reducida para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 431

Síntesis de N-(1-carboxi-1-metil-m-amino-p-hidroxifeniletíl)-Glu-3-hidroxi-L-Pro

15 El producto del Ejemplo 430 se disuelve en ácido trifluoracético anhidro. Al cabo de 30 minutos a la temperatura ambiente, se destila el disolvente para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 432

Síntesis de N-(1-carboxi-1-metil-m-nitro-p-hidroxifeniletíl)-

20 Glu-3-hidroxi-L-Pro

El producto del Ejemplo 429 se disuelve en ácido trifluoracético anhidro. Al cabo de 30 minutos a la temperatura ambiente, el ácido trifluoracético se separa bajo alto vacío para dar el producto deseado.

EJEMPLO 433

Síntesis del éster etílico de N-(1-carboxi-2,2,2-trimetiletíl)-(O-bencil)-Tyr-2-flúor-L-Pro

30 Haciendo reaccionar L-trileucina con el éster etílico de benciloxifenilpiruvoil-2-flúor-L-Pro de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 416, se obtiene el compuesto deseado.

1

EJEMPLO 434

Síntesis del éster etílico de N-(1-carboxi-2,2,2-trimetil-  
etil)-Tyr-2-flúor-L-Pro

5

El producto del Ejemplo 433 se hidrogena con paladio al 10 % sobre carbón como catalizador, empleando hidrógeno a 15 psi (1,0 kg/cm<sup>2</sup>) durante 3 horas. El catalizador se separa por filtración para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 435

10

Síntesis de N-(1-carboxi-2,2,2-trimetiletil)-O-bencil-Tyr-2-  
flúor-L-Pro

Se saponifica el producto del Ejemplo 433 para dar el compuesto deseado.

EJEMPLO 436

15

Síntesis de N-(1-carboxi-2,2,2-trimetiletil)-Tyr-2-flúor-L-Pro

El producto del Ejemplo 434 se saponifica para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 437

20

Síntesis del ácido N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-DL-Ala-  
piroglutámico

25

A. Se suspenden 35 milimoles de ácido L-piroglutámico en una mezcla de 35 ml de óxido de propileno y 210 ml de acetonitrilo seco a la temperatura ambiente, durante 15 minutos. Se agregan 36,8 milimoles de cloruro de ácido pirúvico y la mezcla de reacción se agita durante unas 12 horas. Después la mezcla se enfría en un baño de hielo y se trata lentamente con 35 ml de HCl 1N y se agita durante 5 minutos. Después se separa el acetonitrilo a vacío y el residuo resultante se disuelve en 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con 50 ml de agua cada vez y después con una solución saturada de NaCl. El producto se seca sobre sul-

30

1 fato magnésico anhidro y cualquier disolvente residual se  
separa después en un evaporador giratorio. El producto resul-  
tante es N-piruvoil-L-Glu.

5 B. Se prepara una solución de 10 milimoles de éster  
etílico de L-homofenilalanina y 50 milimoles del ácido N-pi-  
ruvoil-L-piroglutámico en una mezcla de 20 ml de agua y 50 ml  
de p-dioxano. El pH se ajusta a 6,5 con NaOH y se agregan  
1,9 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla se agita a la  
temperatura ambiente durante varios días.

10 Después esta solución se introduce en una columna de  
Dowex 50W de 8 pies (2,40 m) preparada con p-dioxano al 50 %  
en agua. El material se lava con p-dioxano al 50 % en agua  
y después con agua y se eluye con piridina al 2 % en agua.  
Se combinan las fracciones de producto y se concentran a se-  
15 quedad a vacío para dar el producto del título.

EJEMPLO 438

Síntesis del éster difenilmetílico de N-(2-ceto-4-bencilmer-  
captobutanoil)-5-tioxo-L-prolina

20 A una solución de 1,6 milimoles de éster difenilmetíli-  
co de 5-tio-L-prolina en 10 ml de cloruro de metileno, enfria-  
da en un baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno, se agre-  
gan 1,56 milimoles de trietilamina seguidos de una solución  
de 1,62 milimoles de cloruro de 4-bencilmercaptobutanoílo  
en 12 ml de cloruro de metileno, a lo largo de un periodo de  
25 10 minutos. La mezcla de reacción se agita a 4°C durante la  
noche. Después la mezcla de reacción se mezcla con 100 ml de  
acetato de etilo y se lava dos veces con 20 ml de sulfato  
potásico al 10 % y después con agua, bicarbonato sódico satu-  
30 rado y cloruro sódico saturado. Después la fase orgánica se  
seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El disolven-

1 te se separa en un evaporador giratorio para dar el producto del título.

EJEMPLO 439

5 Síntesis del éster difenilmetílico de N-(1-butoxicarbonil-3-fenilpropil)-D,L-S-bencil-homocisteinil-5-tio-L-prolina

Se disuelven a la temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, 5 milimoles del éster t-butílico de L-homofenilalanina y éster difenilmetílico de N-( $\alpha$ -ceto-4-bencil-mercaptobutanoil)-5-tio-L-prolina en 20 ml de etanol, agitando fuertemente. Después se agregan 8,0 g de tamices moleculares y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se agregan 0,325 g de cianoborohidruro sódico en 7,5 ml de etanol, a lo largo de 4 horas. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante toda la noche. Después se separan los tamices moleculares por filtración y el disolvente en un evaporador giratorio. El producto se purifica con Sephadex LH-20 en una columna que se eluye con tetrahidrofurano/isopropanol (3:7) para dar el producto del título.

20 EJEMPLO 440

Síntesis de N-(L-1-carboxi-3-fenilpropil)-D,L-bencil-homocisteinil-5-tio-L-prolina

25 Una solución de 1,0 milimoles del producto del Ej. 439 y 1,5 ml de anisol en 10 ml de cloruro de metileno se enfría en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno y se trata con 5 ml de ácido trifluoracético. La mezcla de reacción se mantiene a la temperatura del baño de hielo durante hora y media. Después se concentra a vacío y el producto crudo se seca en un desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo e hidróxido potásico durante la noche, obteniéndose así el producto deseado.

EJEMPLO 441

Síntesis de N-(L-1-carboxi-3-fenilpropil)-D,L-homocisteinil-5-tio-L-Pro

Se agita a 0°C durante una hora 0,5 milimoles del producto del Ejemplo 440 en 1 ml de anisol y 5 ml de HF anhidro. El HF y el anisol se separan a vacío y el producto se seca en un desecador de vacío en presencia de hidróxido sódico y pentóxido de fósforo. Se recupera el producto del título.

EJEMPLO 442

Síntesis de N-(1-carboxi-3-fenilpropil)-D,L-Ala-5-oxo-L-Pro

Se repite la síntesis del Ejemplo 437 empleando el éster t-butílico de L-homofenilalanina en lugar del éster etílico de L-homofenilalanina. El producto es el ácido N-(L-1-t-butiloxicarbonil-3-fenilpropil)-D,L-Ala-piroglutámico. Este producto se somete después a la acción del ácido trifluoroacético a la temperatura ambiente para convertirlo en el compuesto del título.

EJEMPLO 443

Síntesis del éster t-butílico de N-{3-(3-indolil)-2-oxobutíroil}-L-4-benciloxi-L-Pro

Se enfría a -25°C una solución de 10 milimoles de ácido 4-(3-indolil)-2-oxobutírico en 20 ml de tetrahidrofurano. Después se añaden 10 milimoles de N-etilmorfolina en 2 ml de cloruro de metileno y a continuación 10 milimoles de cloroformiato de isobutilo en 3 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agita a 20°C durante 15 minutos. Se agrega una solución saturada de 10 milimoles de éster t-butílico de L-4-benciloxi-L-prolina en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla de reacción se agita a -15°C durante 2 horas y después a la temperatura ambiente durante otras 2 horas. Después la mez-

1 cla de reacción se recoge en 50 ml de acetato de etilo y se  
lava hasta neutralidad. La fase orgánica se seca sobre sul-  
fato magnésico anhidro y se filtra. El disolvente se separa  
5 en un evaporador giratorio para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 444

Síntesis del éster t-butílico de N-(L-1-etoxicarbonil-3-fe-  
nilpropil)-D,L-homotriptofanil-L-4-benciloxiprolina

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 439, sustituyen-  
do el éster t-butílico de L-homofenilalanina por el éster  
etílico de L-homofenilalanina y sustituyendo el éster difenil-  
metílico de N-(2-ceto-4-bencilmercaptobutil)-5-tioprolina  
por el éster t-butílico de N-4-(3-indolil)-2-oxobutiroil-L-  
4-benciloxi-L-prolina para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 445

15 Síntesis de N-(L-1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-D,L-homotriptofanil-L-4-benciloxiprolina

20 Se tratan 100 mg del éster t-butílico de N-(L-1,etoxi-  
carbonil-3-fenilpropil)-D,L-homotriptofanil-L-4-benciloxi-  
prolina y 1 ml de mercaptoetanol con 1 ml de ácido trifluor-  
acético, durante 30 minutos. Después la mezcla de reacción se  
tritura con éter anhidro, se filtra y se seca en un desecador  
a vacío sobre pentóxido de fósforo e hidróxido potásico para  
dar el compuesto deseado.

EJEMPLO 446

25 Síntesis de N-(L-1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-D,L-homotriptofanil-L-4-hidroxi-  
prolina

30 Se someten 50 mg del producto del Ejemplo 445 a hidroge-  
nolisis con 10 mg de paladio al 10 % sobre carbón en 2 ml de  
metanol, a la presión atmosférica, durante 2 horas. Se recupe-  
ra el compuesto del título.

1

EJEMPLO 447

Síntesis del tioéster fenílico de N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil- $\alpha$ -fluormetil)alanil-L-prolina

5

10

15

20

25

30

A. Se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$  una solución de 50 milimoles de Boc- $\alpha$ -fluormetil-alanina en 50 ml de cloruro de metileno. Se agrega una solución de 70 milimoles de DCC en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agita a  $-5^{\circ}\text{C}$  durante 5 minutos. Después se agregan 50 milimoles del tioéster fenílico de prolina.HCl que se ha neutralizado con 50 milimoles de N-etilmorfina en 20 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita a  $-5^{\circ}\text{C}$  durante una hora y después a  $4^{\circ}\text{C}$  durante la noche. La DCC se separa por filtración y el disolvente se separa en un evaporador giratorio. Se agrega acetato de etilo al residuo que se lava hasta neutralidad. El disolvente residual se separa de nuevo en un evaporador giratorio y se recupera el producto deseado.

B. El grupo protector Boc del compuesto de la Etapa A se separa con HCl en acetato de etilo a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La sal hidrocioruro resultante se recupera por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo e hidróxido potásico en un desecador a vacío.

Una solución de 10 milimoles de esta sal y 10 milimoles de bicarbonato sódico en 30 ml de etanol y 5 ml de agua se agrega a una solución de 10 milimoles de éster etílico del ácido 4-fenil-2-oxo-butírico en 5 ml de etanol. Se añaden 12,06 g de tamices moleculares y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega gota a gota, a lo largo de 4 horas, una solución de 0,6 g de cianoborohidruro sódico en 15 ml de etanol y después la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La

1 mezcla se trata como se ha descrito en el Ejemplo 439 para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 448

Síntesis del tioácido N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-2-fluormetil-alanil-L-prolina

5 Una solución de 56,1 mg (1 milimol) de NaSH en 0,5 ml de etanol se agrega gota a gota, bajo una capa de nitrógeno, a una solución de 1 milimol del tioéster fenílico de N-(1-etoxi-carbonil-3-fenilpropil)-2-fluormetil-alanil-2-prolina  
10 del Ejemplo 447 en 5 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después el disolvente se separa en un evaporador giratorio y se agregan al residuo 50 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. Después la mezcla se enfría en un baño de hielo y se acidula con  
15 ácido sulfúrico 2N hasta pH aproximadamente 2. Después se separa la fase orgánica, se lava dos veces con NaCl saturado, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El disolvente residual se separa en un evaporador giratorio para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 449

Síntesis del éster t-butílico de N-((1-etoxicarbonil-1-fenilmetil)-2-feniletil)serinil-L-prolina

25 En la forma descrita en el Ejemplo 439, se hacen reaccionar el éster etílico de 2-fenilmetilfenilalanina y el éster t-butílico de 3-hidroxipiruvoyl-L-prolina y la mezcla de reacción se trata en la forma adecuada para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 450

Síntesis de N-((1-etoxicarbonil-1-fenilmetil)-2-feniletil)serinil-L-prolina

30 El producto del Ejemplo 449 se trata con ácido trifluor-

1 acético en la forma descrita en el Ejemplo 441 para dar el  
producto deseado.

EJEMPLO 451

5 Síntesis de N-[(1-carboxi-1-fenilmetil)-2-feniletíl]serinil-  
L-prolina

El producto del Ejemplo 450 se somete a hidrólisis al-  
calina con 2 equivalentes de KOH en 2 ml de agua/dioxano 1:1,  
durante una hora, para producir el compuesto del título.

EJEMPLO 452

10 Síntesis del éster t-butílico de N-[1-feniltio-carbonil-1-  
(metoxicarbonilmetil)-S-metil-3-mercaptopropil]fenilalanina

Empleando el éster tiofenílico de 5-metil-2-(metoxi-  
carbonilmetil)homocisteína y éster t-butílico de N-(3-fenil-  
piruvoil)-L-prolina y siguiendo el procedimiento del Ejemplo  
15 439, se prepara el compuesto del título.

EJEMPLO 453

Síntesis de N-[1-feniltiocarbonil-1-(metoxicarbonilmetil)-S-  
metil-3-mercaptopropil]fenilalanil-L-Pro

20 Se trata: 1 g del producto del Ejemplo 452 en 2 ml de  
anisol con 5 ml de ácido trifluoracético a la temperatura  
ambiente, durante 20 minutos y en atmósfera de nitrógeno.  
El producto se precipita con éter dietílico mientras se en-  
fría en un baño de hielo. El compuesto del título se recupera  
después de secar en un desecador a vacío sobre pentóxido de  
25 fósforo e hidróxido potásico.

EJEMPLO 454

Síntesis de N-[1-tiocarbonil-1-(metoxicarbonilmetil)-S-metil-  
3-mercaptopropil]fenilalanil-L-Pro

30 El producto del Ejemplo 453 se somete a hidrólisis con  
2 equivalentes de hidrosulfuro sódico como se ha descrito en

1 el Ejemplo 448 para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 455

Síntesis del éster t-butílico de N-(1-etoxicarbonil-1-fluor-  
metil-(p-hidroxifenil)etil)-N-Cbo-ornitínil-L-Pro

5 A. Una solución de 0,1 moles del éster t-butílico de  
L-Pro en 30 ml de cloruro de metileno se enfría a -50°C en un  
baño de hielo seco y acetona. Una pequeña parte de esta solu-  
ción se agrega con fuerte agitación a una solución de 0,1  
10 moles de DCC en 15 ml de cloruro de metileno mientras se man-  
tiene la temperatura a -55°C. La solución se continúa agitan-  
do a -55°C durante 3 minutos, después de lo cual se agrega  
gota a gota una solución de 0,1 moles de ácido 5-Cbo-amino-  
2-oxopentanoico recién destilado a vacío en 20 ml de cloruro  
15 de metileno. La mezcla de reacción se agita a -55°C durante  
4 horas, a -15°C durante 2 horas y finalmente a 4°C durante  
la noche. La dicitclohexilurea sólida se separa por filtración  
y se agregan 50 ml de éter isopropílico. La fase orgánica se-  
parada se lava hasta neutralidad, se seca, se filtra y se  
20 concentra en un evaporador giratorio. Por almacenamiento en  
un congelador, cristaliza el compuesto resultante.

B. Este compuesto se prepara por el método descrito en  
el Ejemplo 439, empleando el éster etílico de  $\beta$ -(fluormetil)  
tirosina y el éster t-butílico de N-(5-Cbo-amino)-2-oxo-pen-  
25 tanoil-1-prolina como reactivos fundamentales.

EJEMPLO 456

Síntesis de N-(1-etoxicarbonil-1-fluormetil-2-(p-hidroxife-  
nil)etil)ornitínil-L-prolina

El producto del Ejemplo 455 se somete a la acción del  
30 HF para desproteger el grupo carboxilo de la prolina y for-  
mar el producto del título.

1

EJEMPLO 457

Síntesis del éster t-butílico de N-{1-etoxicarbonil-1-(metoxi-  
metil)-2-(3,4-dimetoxifeniletíl)-S-bencil-cisteinil-L-Pro

5

Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 439, se pre-  
para el compuesto del título a partir del éster etílico de  
 $\alpha$ -(metoximetil)-3,4-dimetoxifenilalanina y del éster t-butí-  
lico de N-(3-benciltiopiruvóil)-2-Pro.

EJEMPLO 458

Síntesis de N-{1-etoxicarbonil-1-(metoximetil)-2-(3,4-dime-  
toxifenil)etil}-cisteinil-L-Pro

10

El producto del Ejemplo 457 se somete a tratamiento  
con HF para desproteger el grupo carboxilo de la prolina y  
formar el compuesto del título.

EJEMPLO 459

15

Síntesis de N-{1-etoxicarbonil-1-(2-propenil)-5-ftalilpenta-  
noil}-valil-L-Pro

20

A. Se suspenden 35 milimoles de prolina en una mezcla  
de 35 ml de óxido de propileno y 210 ml de acetonitrilo seco  
a la temperatura ambiente. Se agregan 77 milimoles de bis-tri-  
metil-silil-trifluoracetamida y la mezcla de reacción se agi-  
ta a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añaden  
36,8 milimoles de cloruro del ácido 3-metil-2-oxobutanoico  
y la mezcla se agita durante unas 12 horas. La mezcla se en-  
fría en un baño de hielo, se trata lentamente con 35 ml de  
HCl 1N y se agita durante 5 minutos. Después el acetonitrilo  
se separa a vacío y el residuo sólido se disuelve en 500 ml  
de acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava varias  
veces con 50 ml cada vez de agua y después con NaCl saturado  
y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente re-  
sidual se separa en un evaporador giratorio y se recupera N-

25

30

1 (3-metil-2-oxo-butanoil)-L-Pro.

B. Siguiendo el método del Ejemplo 447, se hace reaccionar el producto de la Etapa A con el éster etílico del ácido 2-amino-1-(2-propenil)-5-ftalilpentanoico para dar el compuesto del título.

5 EJEMPLO 460

Síntesis de N-((1-carboxi-1-(2-propenil)-5-ftalilpentanoil)-valil-L-Pro

10 El producto del Ejemplo 459 se saponifica para preparar el compuesto del título.

EJEMPLO 461

Síntesis de N-((carboxi-1-(2-propenil)-5-aminopropanoil)-valil-L-Pro

15 El compuesto del título se obtiene por hidrazinolisis con hidrato de hidrazina del producto del Ejemplo 460.

EJEMPLO 462

Síntesis de N-(1-isobutil-1-carboxi-3-metoxicarbonilpropil)-leucinil-L-Pro

20 A. Se prepara N-(4-metil-2-oxo-pentanoil)-L-Pro como se ha descrito en la Etapa A del Ejemplo 459, empleando cloruro de ácido 4-metil-2-oxo-pentanoico en lugar de cloruro del ácido 3-metil-2-oxo-butanoico.

25 B. Se hacen reaccionar 0,00272 moles del producto de la Etapa A con 0,000545 moles del éster metílico del ácido isobutilglutámico y 103 mg de cianoborohidruro sódico en 10 ml de agua a pH 7 (ajustado con sosa cáustica) a la temperatura ambiente, durante varios días. El producto se adsorbe en una resina cambiadora de ion ácida y se eluye con piridina al 2 %  
30 en agua, se destila fraccionadamente y se liofiliza para producir el compuesto del título.

1

EJEMPLO 463

Síntesis del éster t-butílico de N-(1-carboxi-1-metil-4-ftalil-butyl)-Tyr-L-Pro

5

A. Se prepara el éster t-butílico de N-(4-hidroxifenil)piruvoil-L-prolina por el método de la Etapa A del Ejemplo 455 y empleando ácido 4-hidroxifenil-pirúvico en lugar del ácido carboxílico allí utilizado.

10

B. Siguiendo el método del Ejemplo 437, Etapa B, empleando 2-metil-5-ftalil-ornitina y éster t-butílico de N-(4-hidroxifenil)piruvoil-L-prolina de la Etapa A como reactivos, se obtiene el producto del título.

EJEMPLO 464

Síntesis del éster t-butílico de N-(1-carboxi-1-metil-4-aminobutil)-Tyr-L-Pro

15

El producto del título se obtiene por hidrazinólisis del producto del Ejemplo 463.

EJEMPLO 465

Síntesis de N-(1-carboxi-1-metil-4-aminobutil)-Tyr-L-Pro

20

El compuesto del título se obtiene por tratamiento con ácido trifluoracético del producto del Ejemplo 464.

EJEMPLO 466

Síntesis de N-(1-carboxi-1-metil-4-ftalil-butyl)-Tyr-L-Pro

25

El compuesto del título se obtiene por tratamiento con ácido trifluoracético del producto del Ejemplo 463.

EJEMPLO 467

Síntesis de N-[1-( $\alpha$ -mercaptoetil)-1-mercaptoetil-4-hidroxi-2-cetobutil]-Ala-Pro

30

Se hacen reaccionar 2 milimoles de la  $\alpha$ -hidroxietilcetona de la S-bencil-D-homocisteína con 10 milimoles de piruvoil-L-Pro en 10 ml de etanol más 12 milimoles de bicarbonato sódico

1 en 2 ml de agua, en presencia de 3,2 g de tamices molecula-  
res en polvo, a la temperatura ambiente. Al cabo de 30 minu-  
tos de agitación, se agregan gota a gota, a lo largo de 4 ho-  
5 ras, 130 mg de cianoborohidruro sódico en 2 ml de etanol. Los  
tamices moleculares se separan por filtración. El disolvente  
del filtrado se separa por evaporación giratoria a presión  
reducida. El producto se aísla por técnicas cromatográficas  
convencionales. El grupo protector S-bencilo se separa con  
10 HF anhidro en presencia de anisol para dar el compuesto del  
título.

EJEMPLO 468

Síntesis de N-(1-mercaptopetil-3-amino-2-cetopropil)-Phe-4-  
flúor-L-Pro

15 Se hacen reaccionar 2 milimoles de la Boc-aminometil-  
cetona de la S-bencil-D-cisteína con 3-fenilpiruvoil-4-flúor-  
L-Pro, esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 467,  
para dar N-(1-benzoiltiometil-4-t-butiloxicarbonilamino-bu-  
til)-Phe-L-Pro. Si se desea, el grupo t-Boc puede ser separa-  
do con ácido trifluoracético anhidro o bien los grupos t-Boc  
20 y S-bencilo pueden ser separados con HF anhidro en presencia  
de anisol, para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 469

Síntesis de N-(L-carboximetil-2-cetobutil)-homo-Phe-3-cloro-  
L-Pro

25 Se hacen reaccionar 2 milimoles de la  $\alpha$ -etilcetona del  
éster  $\beta$ -t-butílico del ácido D-aspártico con 10 milimoles de  
2-ceto-4-fenilbutanoil-3-cloro-L-Pro en presencia de cianobo-  
rohidruro sódico, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo  
30 467, para dar N-(1-t-butiloxicarbonilmetil-2-cetobutil)-homo-  
Phe-3-cloro-L-Pro. Este último compuesto se aísla por técnicas

1 convencionales de cromatografía. El grupo éster t-butílico se separa con HF anhidro para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 470

Síntesis de N-(1-tiocarboximetil-2-cetobutil)-Val-Glu

5 Se hacen reaccionar 2 milimoles de la  $\alpha$ -etilcetona del éster  $\beta$ -tiofenílico del ácido D-aspartico con 3,3-dimetilpiruvoil-5-ceto-L-Pro en presencia de cianoborohidruro sódico, esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 467, para dar, después de aislar, N-(1-feniltiocarboximetil-2-cetobutil)-Val-5-ceto-L-Pro. Eliminando el éster tiofenílico con NaSH, se obtiene el compuesto deseado.

EJEMPLO 471

Etapas A. Síntesis del éster t-butílico de N-(piruvoil)-L-Pro y compuestos intermedios  $\alpha$ -ceto relacionados

15 Se enfría a  $-50^{\circ}\text{C}$  una solución de 99,5 milimoles del éster t-butílico de L-Pro en 39 ml de cloroformo. Se añade gota a gota, agitando fuertemente, una solución de 99,5 milimoles de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) en 15 ml de cloroformo de metileno, a  $-55^{\circ}\text{C}$ . Tres minutos más tarde, se añaden gota a gota 99,5 milimoles de ácido pirúvico en 20 ml de cloroformo a  $-55^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita a  $-55^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas, a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, a  $4^{\circ}\text{C}$  durante la noche y a  $22^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. El precipitado de diclohexilurea se separa por filtración y se lava con éter ispropílico. La fase orgánica se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El disolvente se separa a presión reducida. El producto crudo se destila a vacío sobre carbonato potásico anhidro para dar 21,1 g de un residuo oleoso. Se repite la destilación a vacío para recoger la fracción que destila entre  $114$  y  $124^{\circ}\text{C}$  (1 mm Hg). Esta etapa produce 11 g de un

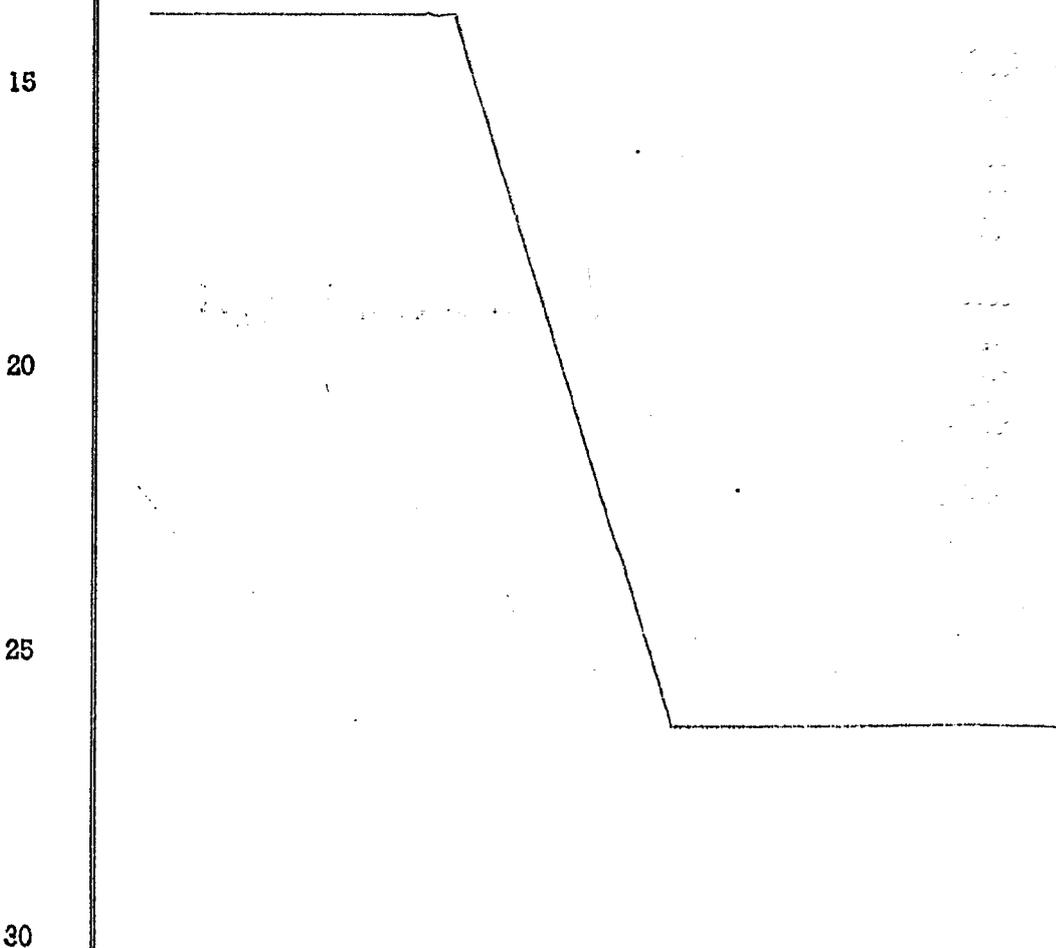
1 material que cristaliza para dar agujas blancas cuya rotación óptica medida, a una concentración de 0,06029 mg/ml de acetato de etilo, es  $[\alpha]_D^{25} = -71,95^\circ$ .

5 Análisis elemental para  $C_{11}H_{19}NO_4$  (P.M. 241,291):

Calculado : C, 59,73; H, 7,94; N, 5,81; O, 26,52

Encontrado: C, 59,64; H, 8,10; N, 5,76

10 Sustituyendo el ácido pirúvico por un ácido  $\alpha$ -cetocarboxílico de la columna dada a continuación y/o sustituyendo el éster t-butílico de L-prolina por un análogo citado en la columna B en la síntesis del ejemplo anterior, se obtienen los compuestos intermedios indicados en la columna C.



Operación n°	Columna A	Columna B	Columna C
1	ácido pirúvico	éster etílico de L-prolina	éster etílico de N-piruvoil-L-Pro
2	"	éster bencílico de L-Pro	éster bencílico de N-piruvoil-L-Pro
3	"	L-Pro-amida	N-piruvoil-L-Pro-amida
4	"	éster tiofenílico de L-Pro	éster tiofenílico de N-piruvoil-L-Pro
5	"	3-metoxi-L-Pro	N-piruvoil-3-metoxi-L-Pro
6	"	éster t-butílico de 4-Boc-amino-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-Boc-amino-L-Pro
7	"	ácido L-azetidín-2-carboxílico	ácido N-piruvoil-L-Aze-2-carboxílico
8	"	éster t-butílico de 4-hidroxi-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-4-hidroxi-L-Pro
9	"	2-flúor-L-Pro-amida	N-piruvoil-2-flúor-L-Pro-amida
10	"	éster etílico de 3-hidroxi-L-Pro	éster etílico de N-piruvoil-3-hidroxi-L-Pro
11	"	éster etílico de 3,4-diflúor-L-Pro	éster etílico de N-piruvoil-3,4-diflúor-L-Pro
12	"	éster metílico de 3-hidroxi-5-metil-L-Pro	éster metílico de N-piruvoil-3-hidroxi-5-metil-L-Pro
13	"	éster t-butílico de 4-propil-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-4-propil-L-Pro
14	"	éster metílico de 5-feniltio-L-Pro	éster metílico de N-piruvoil-5-feniltio-L-Pro
15	"	éster etílico de 5-(2-hidroxi-fenil)tio-L-Pro	éster etílico de N-piruvoil-5-(2-hidroxi-fenil)tio-L-Pro
16	"	éster t-butílico de 4-Boc-amino-metil-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-4-Boc-amino-metil-L-Pro
17	"	éster t-butílico de 3-metiltio-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-3-metiltio-L-Pro
18	"	éster t-butílico de β-benciltio-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-β-benciltio-L-Pro
19	"	éster t-butílico de α-metil-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-α-metil-L-Pro
20	"	éster etílico de 4-metilen-L-Pro	éster etílico de N-piruvoil-4-metilen-L-Pro
21	"	éster etílico de 4-fluormetil-L-Pro	éster etílico de N-piruvoil-4-fluormetil-L-Pro

1

5

10

15

20

25

30

	Opera- ción n°	Columna A	Columna B
1	1	ácido pirúvico	éster etílico de L-prolina
	2	" "	éster bencílico de L-Pro
	3	" "	L-Pro-amida
5	4	" "	éster tiofenílico de L-Pro
	5	" "	3-metoxi-L-Pro
	6	" "	éster t-butílico de 4-Boc-amino-L-Pro
	7	" "	ácido L-azetidín-2-carboxílico
10	8	" "	éster t-butílico de 4-hidroxil-L-Pro
	9	" "	2-flúor-L-Pro-amida
	10	" "	éster etílico de 3-hidroxil-L-Pro
	11	" "	éster etílico de 3,4-difluor-L-Pro
15	12	" "	éster metílico de 3-hidroxil-5-metil-L-Pro
	13	" "	éster t-butílico de 4-propil-L-Pro
	14	" "	éster metílico de 5-feniltio-L-Pro
20	15	" "	éster etílico de 5-(2-hidroxifenil)tio-L-Pro
	16	" "	éster t-butílico de 4-Boc-amino-metil-L-Pro
	17	" "	éster t-butílico de 3-metiltio-L-Pro
25	18	" "	éster t-butílico de $\beta$ -benciltio-L-Pro
	19	" "	éster t-butílico de $\alpha$ -metil-L-Pro
	20	" "	éster etílico de 4-metilen-L-Pro
30	21	" "	éster etílico de 4-fluormetil-L-Pro

Columna B	Columna C
o de L-prolina	éster etílico de N-piruvoil-L-Pro
ico de L-Pro	éster bencílico de N-piruvoil-L-Pro
	N-piruvoil-L-Pro-amida
ílico de L-Pro	éster tiofenílico de N-piruvoil-L-Pro
co	N-piruvoil-3-metoxi-L-Pro
lico de 4-Boc-ami	éster t-butílico de N-piruvoil-Boc-amino-L-Pro
idin-2-carboxílico	ácido N-piruvoil-L-Aze-2-carboxílico
lico de 4-hidroxi-	éster t-butílico de N-piruvoil-4-hidroxi-L-Pro
o-amida	N-piruvoil-2-flúor-L-Pro-amida
o de 3-hidroxi-L-Pro	éster etílico de N-piruvoil-3-hidroxi-L-Pro
o de 3,4-difluor-	éster etílico de N-piruvoil-3,4-difluor-L-Pro
co de 3-hidroxi-5-	éster metílico de N-piruvoil-3-hidroxi-5-metil-L-Pro
lico de 4-propil-L-	éster t-butílico de N-piruvoil-4-propil-L-Pro
co de 5-feniltio-	éster metílico de N-piruvoil-5-feniltio-L-Pro
o de 5-(2-hidroxi-	éster etílico de N-piruvoil-5-(2-hidroxi-fenil)tio-L-Pro
lico de 4-Boc-amino-	éster t-butílico de N-piruvoil-4-Boc-amino-metil-L-Pro
lico de 3-metiltio-L-	éster t-butílico de N-piruvoil-3-metiltio-L-Pro
lico de β-benciltio-	éster t-butílico de N-piruvoil-β-benciltio-L-Pro
lico de α-metil-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-α-metil-L-Pro
o de 4-metilen-L-Pro	éster etílico de N-piruvoil-4-metilen-L-Pro
o de 4-fluormetil-	éster etílico de N-piruvoil-4-fluormetil-L-Pro

Operación n°	Columna A	Columna B	Columna C
22	ácido pirúvico	éster t-butílico de 4-acetiltio-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-4-acetiltio-L-Pro
23	" "	éster t-butílico de 3-yodo-L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-3-yodo-L-Pro
24	" "	4-yodo-L-Pro-amida	N-piruvoil-4-yodo-L-Pro-amida
25	" "	3,4-dicloro-L-Pro-amida	N-piruvoil-3,4-dicloro-L-Pro-amida
26	" "	éster etílico de 4-hidroximetil-L-Pro	éster etílico de N-piruvoil-4-hidroximetil-L-Pro
27	" "	éster t-butílico de L-Pip	éster t-butílico de N-piruvoil-L-Pip
28	ácido fenilpirúvico	éster t-butílico de L-Pro	éster t-butílico de N-piruvoil-L-Pro
29-56	" "	Ordenadamente, cada ácido de las Operaciones 1-27	Análogos N-fenilpiruvoílicos de los productos de las Operaciones 1-27, respectivamente
57-84	ácido 3-ciclohexil-oxopropiónico	" "	3-ciclohexil-2-oxo-N-propionil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
85-112	ácido 6-metil-2-oxo-heptanoico	" "	6-metil-2-oxo-N-heptanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
112-140	ácido 4-metil-2-oxo-pentanoico	" "	4-metil-2-oxo-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
141-168	ácido 2-oxobutírico	" "	2-oxo-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
169-196	ácido 3-metil-2-oxo-butírico	" "	3-metil-2-oxo-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
197-224	éster 5-etílico del ácido 2-cetoglutarico	" "	5-etoxicarbonil-2-ceto-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
225-252	éster 6-metilico del ácido 2-cetoadipico	" "	6-metoxicarbonil-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
253-280	ácido 2-ceto-1-fenil-butírico	" "	1-fenil-2-ceto-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
280-308	ácido 2-ceto-1-(p-clorofenil)butírico	" "	1-p-clorofenil-2-ceto-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

1

5

10

15

20

25

30

1	Operación n°	Columna A	Columna B
	22	ácido pirúvico	éster t-butílico de 4-acetiltio-L-Pro
	23	" "	éster t-butílico de 3-yodo-L-Pro
5	24	" "	4-yodo-L-Pro-amida
	25	" "	3,4-dicloro-L-Pro-amida
	26	" "	éster etílico de 4-hidroximetil-L-Pro
10	27	" "	éster t-butílico de L-Pip
	28	ácido fenilpirúvico	éster t-butílico de L-Pro
	29-56	" "	Ordenadamente, cada ácido de las Operaciones 1-27
	57-84	ácido 3-ciclohexil-oxopropiónico	" " "
15	85-112	ácido 6-metil-2-oxoheptanoico	" " "
	112-140	ácido 4-metil-2-oxopentanoico	" " "
20	141-168	ácido 2-oxobutírico	" " "
	169-196	ácido 3-metil-2-oxobutírico	" " "
	197-224	éster 5-etílico del ácido 2-cetoglutarico	" " "
25	225-252	éster 6-metílico del ácido 2-cetoadípico	" " "
	253-280	ácido 2-ceto-1-fenilbutírico	" " "
30	280-308	ácido 2-ceto-1-(p-clorofenil)butírico	" " "

<u>Columna B</u>	<u>Columna C</u>
4-acetiltio-L-Pro	Éster t-butílico de N-piruvoil-4-acetiltio-L-Pro
3-yodo-L-Pro	Éster t-butílico de N-piruvoil-3-yodo-L-Pro
	N-piruvoil-4-yodo-L-Pro-amida
amida	N-piruvoil-3,4-dicloro-L-Pro-amida
4-hidroximetil-L-Pro	Éster etílico de N-piruvoil-4-hidroximetil-L-Pro
3-L-Pip	Éster t-butílico de N-piruvoil-L-Pip
3-L-Pro	Éster t-butílico de N-piruvoil-L-Pro
ácido de las Ope-	Análogos N-fenilpiruvoílicos de los productos de las Operaciones 1-27, respectivamente
"	3-ciclohexil-2-oxo-N-propionil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
"	6-metil-2-oxo-N-heptanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente)
"	4-metil-2-oxo-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
"	2-oxo-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
"	3-metil-2-oxo-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
"	5-etoxicarbonil-2-ceto-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
"	6-metoxicarbonil-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
"	1-fenil-2-ceto-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
"	1-p-clorofenil-2-ceto-N-butilil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

Operación n.º	Columna A	Columna B	Columna C
1	309-336	ácido 4-(3-indolil)-2-cetobutírico	3-indolil-2-ceto-N-butil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
5	337-364	ácido 4-(N-acetilaminoetil)-2-cetobutírico	4-(N-acetilaminoetil)-2-ceto-N-butil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	365-392	ácido dimetilaminoetil-2-ceto-4-fenilbutírico	4-fenil-4-dimetilaminoetil-2-ceto-N-butil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
10	393-420	ácido 2-ceto-5-metilhexanoico	5-metil-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	421-448	ácido N-5-Boc-aminoetil-2-ceto-4-fenilbutírico	4-(N-1-Boc-aminoetil)-4-fenil-2-ceto-N-butil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
15	449-474	ácido fenoxipirúvico	fenoxi-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	475-502	ácido p-hidroxifenoxipirúvico	p-hidroxifenoxi-N-piruvoil-análogos de los productos de los Operaciones 1-28, respectivamente
	503-530	ácido feniltiopirúvico	feniltio-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
20	531-558	ácido benciltiopirúvico	benciltio-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	559-586	ácido indol-3-pirúvico	indolil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	587-614	ácido 2-ceto-3-p-ciano-fenilpropiónico	3-(p-ciano)fenil-2-ceto-N-propionil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	615-642	ácido 4- $\alpha$ -naftil-2-cetobutírico	4- $\alpha$ -naftil-2-ceto-N-butil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
25	643-670	ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-oxobutírico	4-(3,4-diclorofenil)-2-ceto-N-butil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

1	Operación n°	Columna A	Columna B		
	309-336	ácido 4-(3-indolil)-2-cetobutírico	Ordenadamente, cada ácido las Operaciones 1-28		
5	337-364	ácido 4-(N-acetilaminoetil)-2-cetobutírico	"	"	"
	365-392	ácido dimetilaminoetil-2-ceto-4-fenilbutírico	"	"	"
10	393-420	ácido 2-ceto-5-metilhexanoico	"	"	"
	421-448	ácido N-5-Boc-aminoetil-2-ceto-4-fenilbutírico	"	"	"
15	449-474	ácido fenoxipirúvico	"	"	"
	475-502	ácido p-hidroxifenoxipirúvico	"	"	"
	503-530	ácido feniltiopirúvico	"	"	"
20	531-558	ácido benciltiopirúvico	"	"	"
	559-586	ácido indol-3-pirúvico	"	"	"
25	587-614	ácido 2-ceto-3-p-ciano fenilpropiónico	"	"	"
	615-642	ácido 4- $\alpha$ -naftil-2-cetobutírico	"	"	"
	643-670	ácido 4-(3,4-diclorofenil)- 2-oxobutírico	"	"	"
30					

Columna B	Columna C
Ordenadamente, cada ácido de las Operaciones 1-28	3-indolil-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	4-(N-acetilaminoetil)-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	4-fenil-4-dimetilaminoetil-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	5-metil-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	4-(N-1-Boc-aminoetil)-4-fenil-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	fenoxi-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	p-hidroxifenoxi-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	feniltio-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	benciltio-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	indolil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	3-(p-ciano) fenil-2-ceto-N-propionil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	4- $\alpha$ -naftil-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	4-(3,4-diclorofenil)-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

Operación n.º	Columna A	Columna B	Columna C
1	ácido 2-ceto-4-p-fenoxifenilbutírico	Ordenadamente, cada ácido de las Operaciones 1-28	4-(p-fenoxi)fenil-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
5	ácido 3,3-dimetilpirúvico	"	3,3-dimetil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	ácido 3-isopropilpirúvico	"	3-isopropil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
10	ácido 3,3-dimetil-2-cetobutírico	"	3,3-dimetil-2-oxo-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	ácido 3-metil-2-cetopentanoico	"	3-metil-2-oxo-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
15	ácido 2-cetoheptanoico	"	2-oxo-N-heptanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	ácido 3-isobutilpirúvico	"	3-isobutil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
20	ácido 3,3-dimetil-2-cetopentanoico	"	3,3-dimetil-2-cetopentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	ácido 2-cetooctanoico	"	2-ceto-N-octanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	ácido 2-cetodecanoico	"	2-ceto-N-decanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
25	ácido 3,3-diisobutilpirúvico	"	3,3-diisobutil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	ácido 3-hidroxipirúvico	"	3-hidroxil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

	Operación n°	Columna A	Columna B
1	671-698	ácido 2-ceto-4-p-fenoxifenilbutírico	Ordenadamente, cada las Operaciones 1-28
5	699-726	ácido 3,3-dimetilpirúvico	" "
	727-754	ácido 3-isopropilpirúvico	" "
10	755-782	ácido 3,3-dimetil-2-cetobutírico	" "
	783-800	ácido 3-metil-2-cetopentanoico	" "
15	801-828	ácido 2-cetoheptanoico	" "
	829-856	ácido 3-isobutilpirúvico	" "
	857-884	ácido 3,3-dimetil-2-cetopentanoico	" "
20	885-912	ácido 2-cetooctanoico	" "
	913-940	ácido 2-cetodecanoico	" "
25	941-968	ácido 3,3-diisobutilpirúvico	" "
	969-996	ácido 3-hidroxipirúvico	" "
30			

	Columna B	Columna C
ico	Ordenadamente, cada ácido de las Operaciones 1-28	4-(p-fenoxi)fenil-2-ceto-N-butil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	3,3-dimetil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	3-isopropil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	3,3-dimetil-2-oxo-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	3-metil-2-oxo-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	2-oxo-N-heptanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	3-isobutil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
30	"	"
	"	3,3-dimetil-2-cetopentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	2-ceto-N-octanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	2-ceto-N-decanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	3,3-diisobutil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	"	"
	"	3-hidroxi-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

Operación n°	Columna A	Columna B	Columna C
1	997-1024 ácido 4-metiltilio-2-cetobutírico	Ordenadamente, cada ácido de las Operaciones 1-28	4-metiltilio-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
5	1025-1052 ácido 3-t-butiloxicarbonilpirúvico	"	3-t-butiloxicarbonil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	1053-1080 ácido 4-etoxicarbonil-2-cetobutírico	"	4-etoxicarbonil-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
10	1081-1108 ácido 2-hidroxifenilpirúvico	"	2-hidroxifenil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	1109-1136 ácido 3-hidroxifenilpirúvico	"	3-hidroxifenil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	1137-1164 ácido 4-hidroxifenilpirúvico	"	4-hidroxifenil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
15	1165-1192 ácido 6-Boc-amino-2-cetohexanoico	"	6-Boc-amino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
5	1193-1220 ácido 6-Tos-amino-2-cetohexanoico	"	6-Tos-amino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	1221-1248 ácido 6-Cho-amino-2-cetohexanoico	"	6-Cho-amino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
20	1249-1276 ácido 6-acetilamino-2-cetohexanoico	"	6-acetilamino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	1277-1304 ácido 6-benzoilamino-2-cetohexanoico	"	6-benzoilamino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
25	1305-1332 ácido 5-bencilamino-2-cetopentanoico	"	5-benzoilamino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
	1333-1360 ácido 5-Boc-amino-2-cetopentanoico	"	5-Boc-amino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
30	1361-1388 ácido 5-Tos-amino-2-cetopentanoico	"	5-Tos-amino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

	Operación n°	Columna A	Columna B
1	997-1024	ácido 4-metiltio-2-cetobutírico	Ordenadamente, cada ácido las Operaciones 1-28
5	1025-1052	ácido 3-t-butiloxicarbonilpirúvico	" "
	1053-1080	ácido 4-etoxicarbonil-2-cetobutírico	" "
	1081-1108	ácido 2-hidroxifenilpirúvico	" "
10	1109-1136	ácido 3-hidroxifenilpirúvico	" "
	1137-1164	ácido 4-hidroxifenilpirúvico	" "
15	1165-1192	ácido 6-Boc-amino-2-cetohexanoico	" "
	1193-1220	ácido 6-Tos-amino-2-cetohexanoico	" "
	1221-1248	ácido 6-Cbo-amino-2-cetohexanoico	" "
20	1249-1276	ácido 5-acetilamino-2-cetohexanoico	" "
	1277-1304	ácido 6-benzoilamino-2-cetohexanoico	" "
25	1305-1332	ácido 5-bencilamino-2-cetopentanoico	" "
	1333-1360	ácido 5-Boc-amino-2-cetopentanoico	" "
30	1361-1388	ácido 5-Tos-amino-2-cetopentanoico	" "

Columna B	Columna C
Ordenadamente, cada ácido de las Operaciones 1-28	4-metiltio-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	3-t-butiloxicarbonil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	4-etoxicarbonil-2-ceto-N-butiril-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	2-hidroxi-fenil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	3-hidroxifenil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	4-hidroxi-fenil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	6-Boc-amino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	6-Tos-amino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	6-Cbo-amino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	6-acetilamino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	6-benzoilamino-2-ceto-N-hexanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	5-benzoilamino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	5-Boc-amino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
" " "	5-Tos-amino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

Operación n°	Columna A	Columna B	Columna C
1399-1416	ácido 5-Cbo-amino-2-cetopentanoico	Ordenadamente, cada ácido de las Operaciones 1-28	5-Cbo-amino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
1417-1444	ácido 5-acetilamino-2-cetopentanoico	" "	5-acetilamino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
1445-1472	ácido 3-imidazolilpiridívico	" "	3-imidazolil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente
1473-1500	ácido N <sup>im</sup> -bencil-3-imidazolilpiridívico	" "	N <sup>im</sup> -bencil-3-imidazolil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

1

5

10

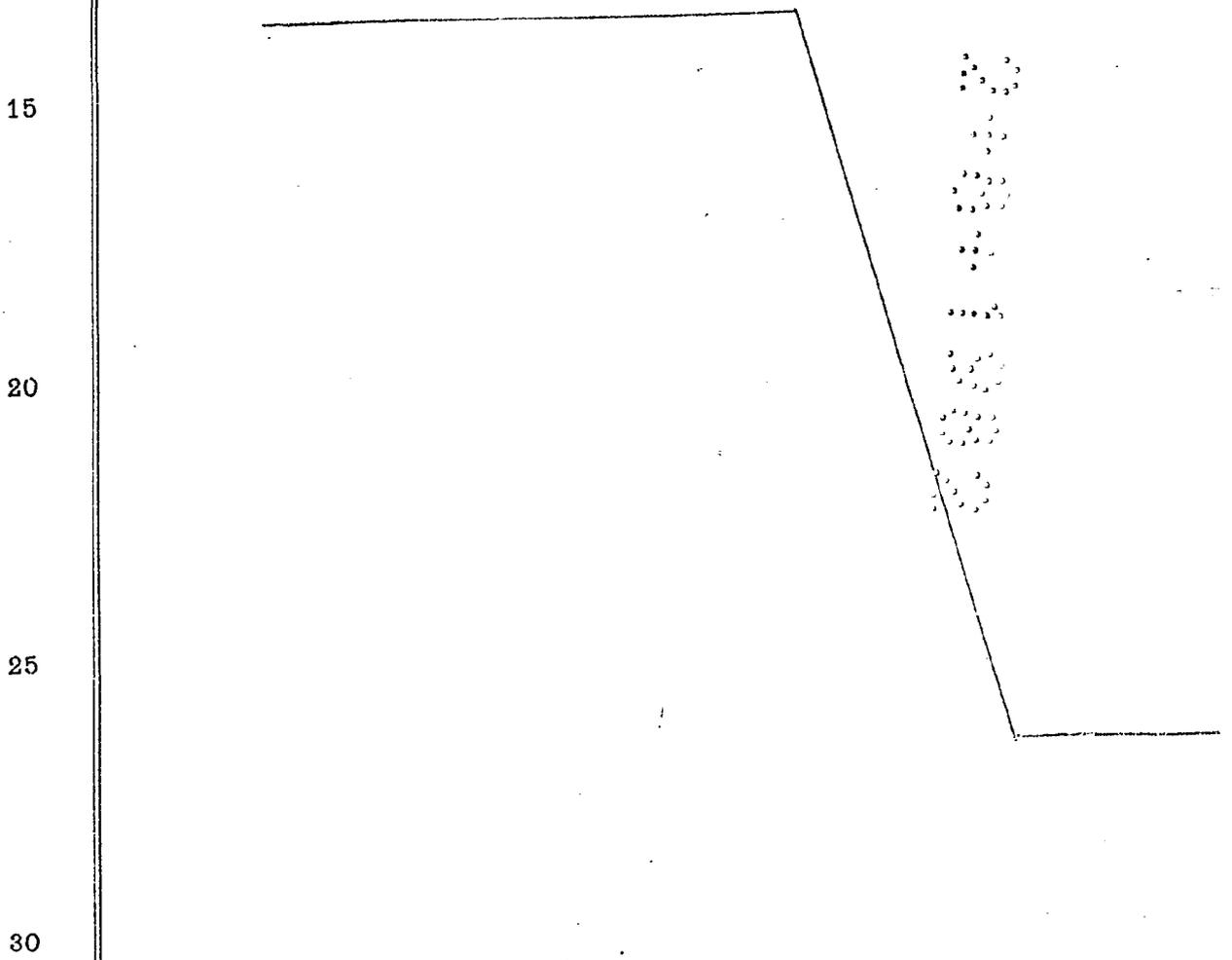
15

20

25

30

1	Operación n°	Columna A	Columna B
	1399-1416	ácido 5-Cbo-amino-2-cetopentanoico	Ordenadamente, cada ácc las Operaciones 1-28
5	1417-1444	ácido 5-acetilamino-2-cetopenta- noico	" "
	1445-1472	ácido 3-imidazolilpirúvico	" "
10	1473-1500	ácido N <sup>im</sup> -bencil-3-imidazolil- pirúvico	" "



Columna B

Columna C

Indicadamente, cada ácido de Operaciones 1-28

5-Cbo-amino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

" " "

5-acetilamino-2-ceto-N-pentanoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

" " "

3-imidazolil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente

" " "

N<sup>im</sup>-bencil-3-imidazolil-N-piruvoil-análogos de los productos de las Operaciones 1-28, respectivamente



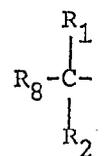
1

Etapa B

5

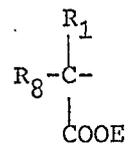
Cada uno de los productos intermedios de las Operaciones 1-1500 se hace reaccionar con cada uno de los ácidos  $\alpha$ -amino-carboxílicos de la siguiente tabla o de los ésteres etílicos, metílicos, t-butílicos, bencílicos, difenilmetílico o tiofe-nílicos de los mismos, para dar un producto de esta invención donde el radical

10



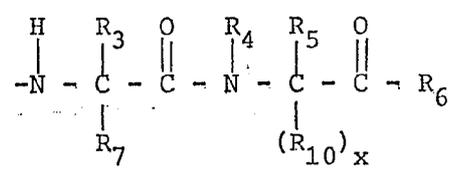
es de fórmula general

15



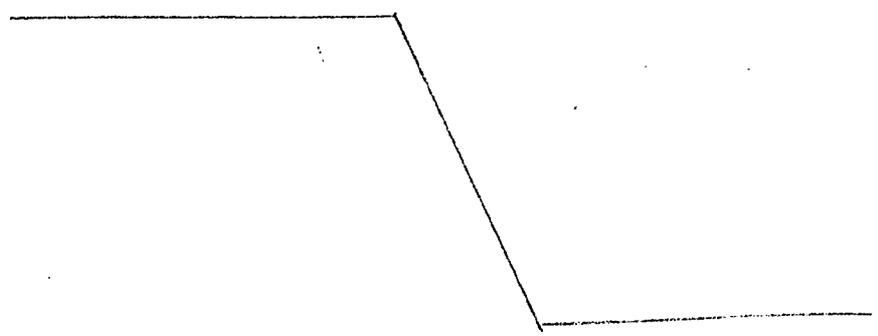
donde E es H, etilo, metilo, t-butilo, bencilo, difenilmeti-lo o tiofenilo y

20

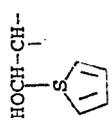
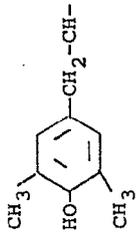
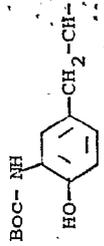
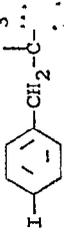
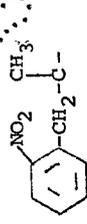
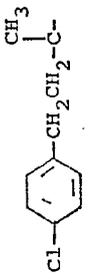


es el radical del compuesto intermedio de la Columna C ante-rior que se utiliza en la síntesis.

25



30

Ej. n°	α-aminoácido	$R_1-C \begin{matrix} R^8 \\   \\ R^8 \end{matrix}$	Producto intermedio empleado
471	β-flúor-L-fenilalanina		Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500
472	β-tienil-L-serina		" " " "
473	3',5'-dimetil-L-tirosina		" " " "
474	N <sup>ε</sup> -Boc-3-hidroxi-L-lisina		" " " "
475	Boc-3-amino-L-tirosina		" " " "
476	α-metil-4-yodo-L-Phe		" " " "
477	α-metil-2-nitro-L-Phe		" " " "
478	α-metil-4-cloro-L-homo-Phe		" " " "

1

5

10

15

20

25

30

1

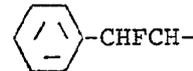
Ej.  
n°

α-aminoácido

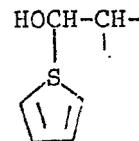


5

471 β-flúor-L-fenilalanina

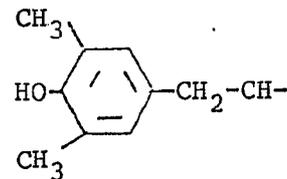


472 β-tienil-L-serina



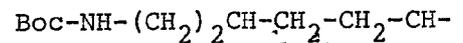
10

473 3',5'-dimetil-L-tirosina

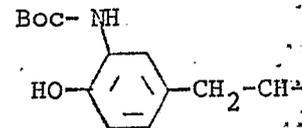


15

474 N<sup>E</sup>-Boc-3-hidroxi-L-lisina

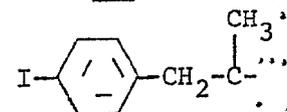


475 Boc-3-amino-L-tirosina



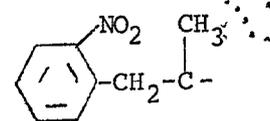
20

476 α-metil-4-yodo-L-Phe



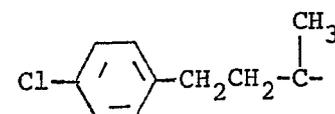
25

477 α-metil-2-nitro-L-Phe



30

478 α-metil-4-cloro-L-homo-Phe



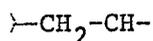


Producto intermedio empleado

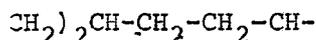


Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500

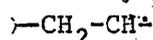
" " " "



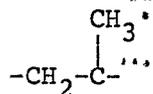
" " " "



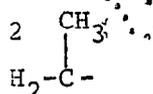
" " " "



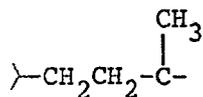
" " " "



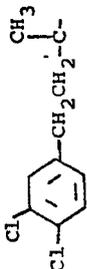
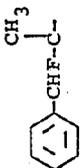
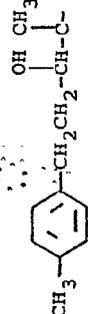
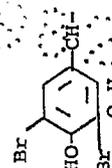
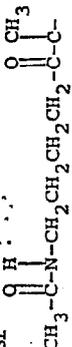
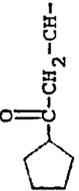
" " " "



" " " "



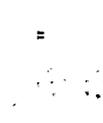
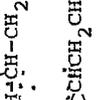
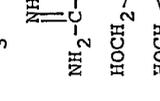
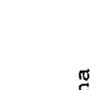
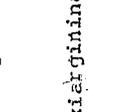
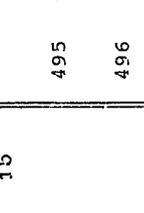
" " " "

Ej. n°	α-aminoácido	$  \begin{array}{c}  R_8 \\    \\  R_1-C- \\    \\  \text{---}  \end{array}  $	Producto intermedio empleado
479	α-metil-3,4-dicloro-L-homo-Phe		Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500
480	α-metil-β-flúor-L-Ph		"
481	p-hidroxifenoxi-L-Tyr		"
482	ácido 5-(p-metilfenil)-3-oxo-2-aminopentanoico		"
483	ácido 6-(p-nitrofenil)-3-oxo-2-aminohexanoico		"
484	ácido 5-(p-metilfenil)-3-hidroxi-2-amino-2-metilpentanoico		"
485	3,5-dibromo-4-hidroxifenil-glicina		"
486	ácido 2-amino-2-metil-3-oxo-7-acetamidooeptanoico		"
487	ácido 4-ciclo-pentil-4-oxo-2-amino-butírico		"
488	ácido 5-nitroguanidino-2-amino-2-metilpentanoico		"
489	ácido 6-benciloxi-3-oxo-2-amino-hexanoico		"
490	ácido 2-amino-3-ureidopropiónico (albiziina)		"

1

Ej. n°	$\alpha$ -aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \end{array}$
5	479 $\alpha$ -metil-3,4-dicloro-L-homo-Phe	
	480 $\alpha$ -metil- $\beta$ -flúor-L-Ph	
10	481 p-hidroxifenoxi-L-Tyr	
	482 ácido 5-(p-metilfenil)-3-oxo-2-aminopentanoico	
15	483 ácido 6-(p-nitrofenil)-3-oxo-2-aminohexanoico	
	484 ácido 5-(p-metilfenil)-3-hidroxi-2-amino-2-metilpentanoico	
20	485 3,5-dibromo-4-hidroxifenil-glicina	
	486 ácido 2-amino-2-metil-3-oxo-7-acetamidoheptanoico	
25	487 ácido 4-ciclopentil-4-oxo-2-aminobutírico	
	488 ácido 5-nitroguanidino-2-amino-2-metilpentanoico	
	489 ácido 6-benciloxi-3-oxo-2-amino-hexanoico	
30	490 ácido 2-amino-3-ureidopropiónico (albiziina)	



Ej. n°	α-aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \\   \\ HO-CH-CH- \\   \\ \text{[Benzene Ring]}\end{array}$	Producto intermedio empleado
491	β-fenilserina		Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500
492	p-(Tos)amidinofenil-alanina		"
493	p-(Tos)guanidinofenil-Gly		"
494	γ-N-metilarginina		"
495	γ-hidroxiarginina		"
496	5,5'-dihidroileucina		"
497	ácido β-fluoraspártico		"
498	ácido β-metilenaspártico		"
499	p-metil-Phe		"
500	2-etoxi-5-nitro-Phe		"

1

5

10

15

20

25

30

Ej. n°	α-aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \end{array}$
1  5	491 β-fenilserina	$\begin{array}{c} HO-CH-CH- \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
10	492 p-(Tos)amidinofenil-alanina	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ \text{Tos-NHC-N} \\    \\ NH \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{-CH}_2\text{-CH-}$
15	493 p-(Tos)guanidinofenil-Gly	$\begin{array}{c} \text{Tos-NH-C-NH} \\    \\ NH \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{-CH-}$
20	494 γ-N-metilarginina	$\begin{array}{c} NH \\    \\ CH_3NH-C-NH \end{array} (CH_2)_3 \text{-CH-}$
25	495 γ-hidroxiarginina	$\begin{array}{c} NH \quad OH \\    \quad   \\ NH_2-C-NH-CH-CH_2CH_2-CH- \end{array}$
30	496 5,5'-dihidroxiileucina	$\begin{array}{c} HOCH_2 \quad HOCH_2 \\   \quad   \\ CH_2-CH-CH_2-CH- \end{array}$
35	497 ácido β-fluoraspártico	$\begin{array}{c} HOOC-CHF-CH- \\   \\ CH_2 \end{array}$
40	498 ácido β-metilenaspártico	$\begin{array}{c} HOOC-C=CH- \\    \\ CH_2 \end{array}$
45	499 p-metil-Phe	$\begin{array}{c} CH_3 \quad \text{C}_6\text{H}_4 \quad CH_2CH- \end{array}$
50	500 2-etoxi-5-nitro-Phe	$\begin{array}{c} OC_2H_5 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_3 \quad CH_2-CH- \\   \\ NO_2 \end{array}$

$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \\ \hline \end{array}$	<u>Producto intermedio empleado</u>			
$\begin{array}{c} -CH-CH- \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500			
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{5-NHC-N} \\    \\ \text{NH} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_2\text{-CH-}$	"	"	"	"
$\begin{array}{c} -NH-C-NH- \\    \\ \text{NH} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{CH-}$	"	"	"	"
$\begin{array}{c} \text{NH} \\    \\ \text{NH-C-NH} \end{array} (\text{CH}_2)_3\text{-CH-}$	"	"	"	"
$\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{OH} \\    \quad   \\ \text{C-NH-CH} \end{array} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH-}$	"	"	"	"
$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_2 \end{array} \text{CH}_2\text{CH-}$	"	"	"	"
$\text{C-CHF-CH-}$	"	"	"	"
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\    \\ \text{C-CH-} \end{array}$	"	"	"	"
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH-}$	"	"	"	"
$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH} \\   \\ \text{CH}_2\text{-CH-} \end{array}$	"	"	"	"

Ej. n°	α-aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \\   \end{array}$	Producto intermedio empleado
501	p-benciltio-Phe		"
502	ácido 2-amino-2-indolacético		"
503	2-metil-Glu	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{C}-$	"
504	ácido 2-amino-γ-guanidinobutírico	$\text{NH}_2-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{NH}}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$	"
505	γ-oxalisina	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-$	"
506	α, β-deshidro-Phe		"
507	β, β-dimetil-deshidro-Ala	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C}=\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	"
508	β, β-dietil-deshidro-Ala	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}=\text{C}- \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	"
509	β-etil-β-fenil-deshidro-Ala		"
510	β-(3,5-dimetoxi)fenil-β-metil-deshidro-Ala		"
511	N <sup>im</sup> -bencil-histidina		"

1

5

10

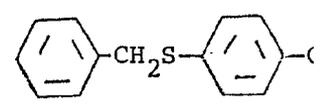
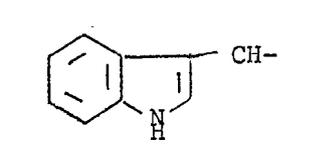
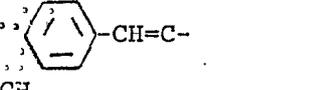
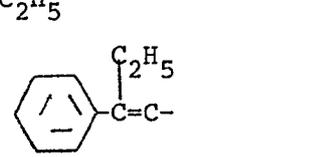
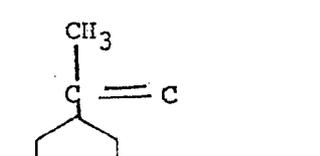
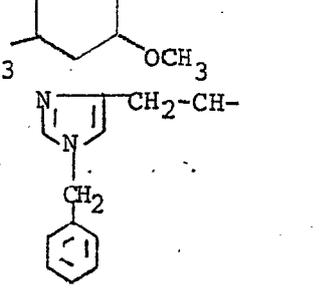
15

20

25

30

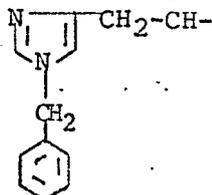
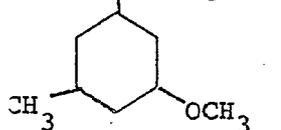
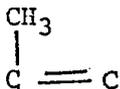
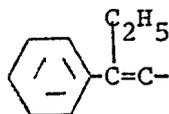
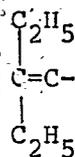
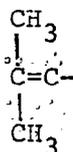
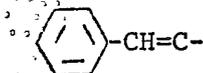
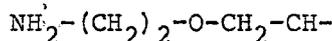
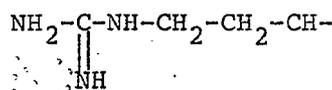
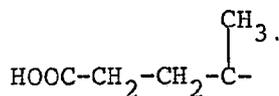
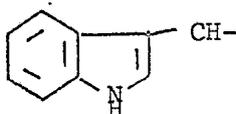
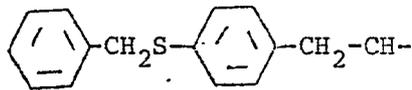
Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500

1	Ej. n°	$\alpha$ -aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \end{array}$
5	501 p-benciltio-Phe		
	502 ácido 2-amino-2-indolacético		
10	503 2-metil-Glu	$HOOC-CH_2-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{C}-$	
	504 ácido 2-amino- $\gamma$ -guanidinobutírico	$NH_2-\overset{\overset{  }{NH}}{C}-NH-CH_2-CH_2-CH-$	
	505 $\gamma$ -oxalisina	$NH_2-(CH_2)_2-O-CH_2-CH-$	
15	506 $\alpha, \beta$ -deshidro-Phe		
	507 $\beta, \beta$ -dimetil-deshidro-Ala	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ C=C- \\   \\ CH_3 \end{array}$	
20	508 $\beta, \beta$ -dietil-deshidro-Ala	$\begin{array}{c} C_2H_5 \\   \\ C=C- \\   \\ C_2H_5 \end{array}$	
	509 $\beta$ -etil- $\beta$ -fenil-deshidro-Ala		
25	510 $\beta$ -(3,5-dimetoxi)fenil- $\beta$ -metil-deshidro-Ala		
30	511 N <sup>im</sup> -bencil-histidina		



Producto intermedio empleado

Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500



" " " "

" " " "

" " " "

" " " "

" " " "

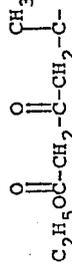
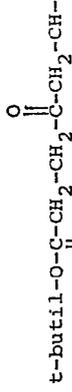
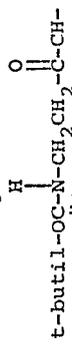
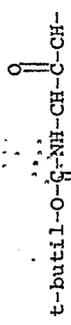
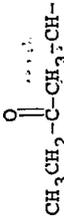
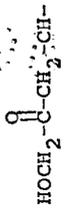
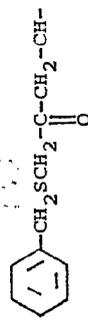
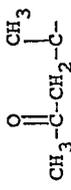
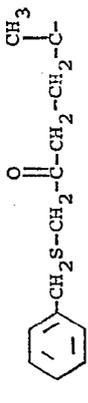
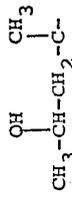
" " " "

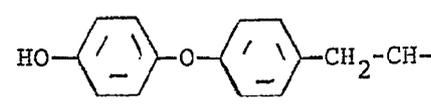
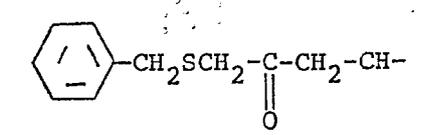
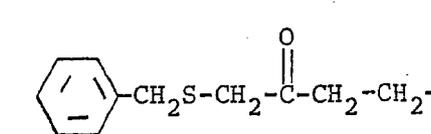
" " " "

" " " "

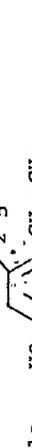
" " " "

" " " "

Ej. n°	α-aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \end{array}$	Producto intermedio empleado
512	Tironina		Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500
513	ácido 2-amino-2-metil-4-oxo-5-etoxicarbonilpentanoico		"
514	ácido 2-amino-4-oxo-6-t-butoxicarbonil-hexanoico		"
515	ácido 5-Boc-amino-2-amino-3-oxopentanoico		"
516	ácido 4-Boc-amino-2-amino-3-oxobutírico		"
517	ácido 2-amino-4-oxopentanoico		"
518	ácido 2-amino-5-hidroxi-4-oxopentanoico		"
519	ácido 2-amino-5-bencilitio-4-oxopentanoico		"
520	ácido 2-amino-2-metil-4-oxopentanoico		"
521	ácido 2-amino-6-bencilitio-2-metil-5-oxo-hexanoico		"
522	ácido 2-amino-2-metil-4-hidroxi-pentanoico		"

Ej. n°	α-aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \end{array}$
512	Tironina	
513	ácido 2-amino-2-metil-4-oxo-5-etoxicarbonilpentanoico	$C_2H_5OC(=O)-CH_2-C(=O)-CH_2-C(CH_3)-$
514	ácido 2-amino-4-oxo-6-t-butoxicarbonilhexanoico	$t\text{-butil-O-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH-}$
515	ácido 5-Boc-amino-2-amino-3-oxopentanoico	$t\text{-butil-OC(=O)-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-CH-}$
516	ácido 4-Boc-amino-2-amino-3-oxobutírico	$t\text{-butil-O-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-CH-}$
517	ácido 2-amino-4-oxopentanoico	$CH_3CH_2-C(=O)-CH_2-CH-$
518	ácido 2-amino-5-hidroxi-4-oxopentanoico	$HOCH_2-C(=O)-CH_2-CH-$
519	ácido 2-amino-5-benciltio-4-oxopentanoico	
520	ácido 2-amino-2-metil-4-oxopentanoico	$CH_3-C(=O)-CH_2-C(CH_3)-$
521	ácido 2-amino-6-benciltio-2-metil-5-oxo-hexanoico	
522	ácido 2-amino-2-metil-4-hidroxipentanoico	$CH_3-CH(OH)-CH_2-C(CH_3)-$

$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \end{array}$	Producto intermedio empleado			
	Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500			
$-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{C}-$	"	"	"	"
$I-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH-$	"	"	"	"
$I-OC-\overset{\overset{H}{ }}{N}-CH_2-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH-$	"	"	"	"
$I-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-CH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH-$	"	"	"	"
$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH-$	"	"	"	"
$-CH_2-CH-$	"	"	"	"
$-CH_2SCH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH-$	"	"	"	"
$-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{C}-$	"	"	"	"
$CH_2S-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{C}-$	"	"	"	"
$-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{C}-$	"	"	"	"

Ej. n°	α-aminoácido	R <sub>8</sub> R <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	Producto intermedio empleado
523	ácido 2-amino-2-metil-5-etoxi-carbonil-4-hidroxipentanoico.	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}- \\   \quad   \\ \text{C}=\text{O} \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	" " " "
524	ácido 2-amino-3-metoxi-2-metil-pentanoico	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}- \\   \quad   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	" " " "
525	ácido 2-amino-4-benciloxi-6-t-Boc-hexanoico	$\text{t-butyl-O-C-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{O} \quad \text{OCH}_2$	" " " "
526	3-(2-metil-4,5-dihidroxifenil)-Ala		" " " "
527	3-(2-etil-4,5-dihidroxifenil)-Ala		" " " "
528	3-(2-isopropil-4,5-dihidroxifenil)-Ala		" " " "
529	3-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-Ala		" " " "
530	3-etil-α-metil-Tyr		" " " "

Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500

1

5

10

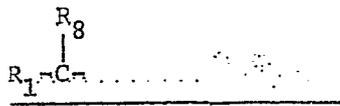
15

20

25

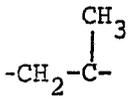
30

1	Ej. n°	α-aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ \dots R_1-C- \dots \end{array}$
5	523	ácido 2-amino-2-metil-5-etoxi-carbonil-4-hidroxipentanoico.	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \\    \\ \text{O} \end{array}$
10	524	ácido 2-amino-3-metoxi-2-metil-pentanoico	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}- \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$
	525	ácido 2-amino-4-benciloxi-6-t-Boc-hexanoico	$\text{t-butil-O}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \\    \quad   \\ \text{O} \quad \text{OCH}_2$
15	526	3-(2-metil-4,5-dihidroxifenil)-Ala	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{HO} \end{array}$
20	527	3-(2-etil-4,5-dihidroxifenil)-Ala	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \\ \text{HO} \end{array}$
	528	3-(2-isopropil-4,5-dihidroxifenil)-Ala	$\begin{array}{c} \text{isopropilo} \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \\ \text{HO} \end{array}$
25	529	3-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-Ala	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{CH}- \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$
30	530	3-etil-α-metil-Tyr	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$



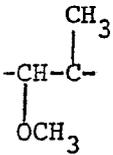
Producto intermedio empleado

Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500

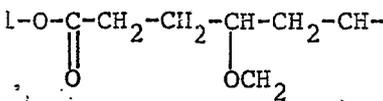


" " " "

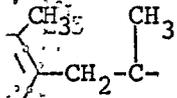
5



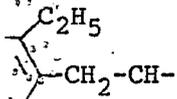
" " " "



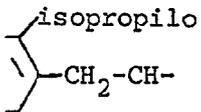
" " " "



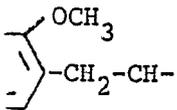
" " " "



" " " "

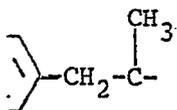


" " " "



" " " "

3



" " " "

Ej. n°	α-aminoácido	R <sub>1</sub> -C R <sub>2</sub>	Producto intermedio empleado
531	3-isopropil-α-metil-Tyr		Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500
532	3-t-butil-α-metil-Tyr		"
533	3-(3,5-difluorfenil)-Ala		"
534	3-(3,4-difluorfenil)-Ala		"
535	3-(2,6-difluorfenil)-Ala		"
536	3-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-Ala		"
537	3-(3,5-dicloro-2,4,6-trifluorometil)-Ala		"
538	3-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-Ala		"

1

5

10

15

20

25

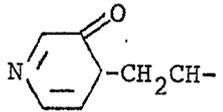
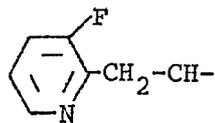
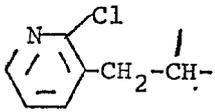
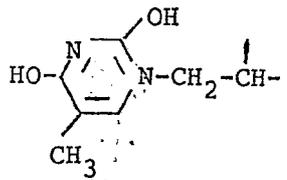
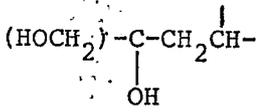
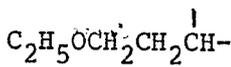
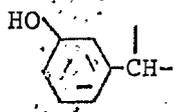
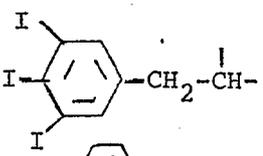
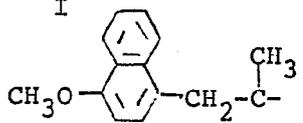
30

1	Ej. n°	$\alpha$ -aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1 - C \end{array}$
5	531	3-isopropil- $\alpha$ -metil-Tyr	
	532	3-t-butil- $\alpha$ -metil-Tyr	
10	533	3-(3,5-difluorfenil)-Ala	
15	534	3-(3,4-difluorfenil)-Ala	
	535	3-(2,6-difluorfenil)-Ala	
20	536	3-(2,3,5,6-tetrafluorfenil)-Ala	
25	537	3-(3,5-dicloro-2,4,6-trifluormetil)-Ala	
30	538	3-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-Ala	

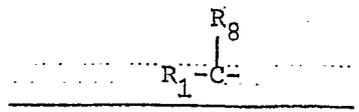
$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ \dots\dots\dots R_1-C \end{array}$	<u>Producto intermedio empleado</u>			
ropilo $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ \text{---}CH_2-C \end{array}$	Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500			
lo $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ \text{---}CH_2-C \end{array}$	"	"	"	"
$CH_2-CH-$	"	"	"	"
$CH_2-CH-$	"	"	"	"
$CH_2-CH-$	"	"	"	"
$CH_2-CH-$	"	"	"	"
$\begin{array}{c} F \\   \\ \text{---}CH_2-CH- \\   \\ F \end{array}$	"	"	"	"
$\begin{array}{c} F \\   \\ \text{---}CH_2-CH- \\   \\ F \end{array}$	"	"	"	"

Ej. n.º	α-aminoácido	Producto intermedio empleado
539	β-(1,2-dihidro-2-oxo-4-piridil)-Ala	Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500
540	β-(2-flúor-6-piridil)-Ala	"
541	β-(2-cloro-3-piridil)-Ala	"
542	β-(timin-1-il)-Ala	"
543	γ,δ,ε-trihidroxi-Leu	"
544	O-etil-homo-Ser	"
545	3-hidroxifenil-Gly	"
546	3,5-deshidroxifenil-Gly	"
547	3,4,5-triyodo-Phe	"
548	β-(4-metoxi-1-naftilo)	"

Cuando no se da ninguna otra indicación, el α-aminoácido se utiliza en su forma L, D o D,L.

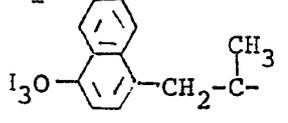
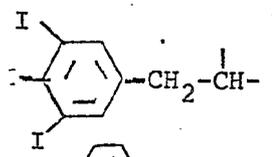
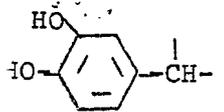
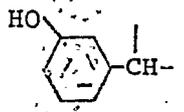
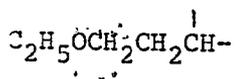
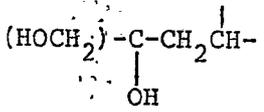
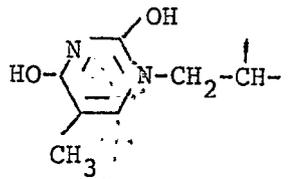
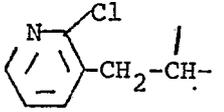
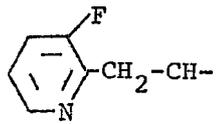
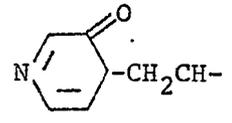
1	Ej. n°	$\alpha$ -aminoácido	$\begin{array}{c} R_8 \\   \\ R_1-C- \end{array}$
5	539	$\beta$ -(1,2-dihidro-2-oxo-4-piridil)-Ala	
	540	$\beta$ -(2-flúor-6-piridil)-Ala	
10	541	$\beta$ -(2-cloro-3-piridil)-Ala	
	542	$\beta$ -(timin-1-il)-Ala	
15	543	$\gamma, \delta, \delta$ -trihidroxi-Leu	
	544	O-etil-homo-Ser	
20	545	3-hidroxfenil-Gly	
	546	3,5-deshidroxfenil-Gly	
25	547	3,4,5-triyodo-Phe	
	548	$\beta$ -(4-metoxi-1-naftilo)	

Cuando no se da ninguna otra indicación, el  $\alpha$ -aminoácido se utiliz



Producto intermedio empleado

Cada uno de los compuestos de las Operaciones 1-1500



"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"

α-aminoácido se utiliza en su forma L, D o D,L.

EJEMPLOS 549 a 625

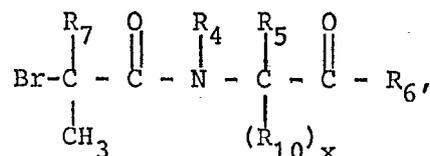
A. Síntesis del éster t-butílico de la N-(D-(+)-2-bromo-propionil)-L-prolina

Una solución de 40 milimoles de ácido D-(+)-2-bromopropiónico en 15 ml de diclorometano bidestilado se enfría a -40°C. Se agrega gota a gota, mientras se mantiene la temperatura entre -35 y -40°C, una solución fría de 40 milimoles de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) en 10 ml de diclorometano. Después de agitar durante 10 minutos, se agregan gota a gota y agitando 40 milimoles del éster t-butílico de L-prolina en 15 ml de diclorometano a -45°C. Al cabo de hora y media a -45°C, la mezcla de reacción se agita a 4°C durante la noche. El precipitado de dicitclohexilurea se separa por filtración. El filtrado orgánico se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra de nuevo. El disolvente se separa por evaporación giratoria a presión reducida para dar 10,6 g de un residuo oleoso. El producto, disuelto en acetato de etilo a una concentración de 0,036835 g/ml, presenta una rotación óptica  $[\alpha]_D^{24} = -56,82^\circ$ . Análisis elemental para  $C_{12}H_{20}NBrO_3$  (P.M. 306,209):

Calculado : C, 47,04; H, 6,58; N, 4,57

Encontrado: C, 47,00; H, 6,52; N, 4,56

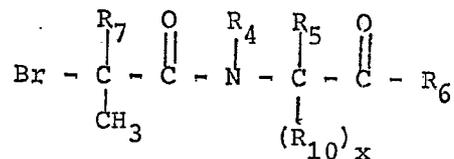
En lugar de emplear ácido D-(+)-2-bromopropiónico en la síntesis anterior del compuesto intermedio



se repite la síntesis anterior empleando cada uno de los ácidos de la lista siguiente para preparar compuestos de fór-

1

mula:



o un compuesto donde Br ha sido sustituido por H;

5

LISTA A

ácido 2-bromoargínico

ácido 2-bromo-3-metilbutírico

ácido 2-bromo-3,3-dimetilpentanoico

ácido 2-bromo-3-imidazolil-propiónico

10

ácido-2-bromo-3-metil-5-guanidino-pentanoico

ácido L-(-)-2-bromopropiónico

ácido 2-bromoisobutírico

N-t-Boc-L-alanina

N-t-Boc- $\alpha$ -metil-Ala

15

N-Boc- $\alpha$ -metil-L-valina

N-Boc- $\alpha$ -metil-D-valina

N-Boc-arginina

N-Boc-nitroarginina

N-Boc- $\gamma$ -metil-nitroarginina

20

N-Boc-leucina

N-Boc-Ile

N-Boc- $\alpha$ -metil-Leu

N-Boc-Asparagina

25

ácido 2-bromo-4-oxopentanoico

ácido 2-bromo-3-benciltio-3-metil-butírico

ácido 2-bromo-5-Boc-amino-3-oxopentanoico

ácido 2-bromo-5-etoxicarbonil-4-oxopentanoico

ácido 2-bromo-3-metoxi-pentanoico

30

ácido 2-bromo-3-(p-hidroxi-m-t-butilfenil)propiónico

ácido 2-bromo-3,3,3-trimetil-propiónico

- 1 ácido 2-bromo-2-(3,4-dihidroxifenil)acético  
ácido 2-bromo-4-t-butiloxicarbonil-pentanoico  
ácido 2-bromo-3,4-dimetilpentanoico  
ácido 2-bromo-5-Cbo-aminopentanoico
- 5 ácido 2-bromo-3-(4-p-hidroxifenoxifenil)propiónico  
ácido 2-bromo-3-fenil-propiónico  
N-Boc- $\beta$ -flúor-Phe  
N-Boc-homo-Arg  
N-Boc-homo-nitro-Arg
- 10 N-Boc-glutamina  
N-Boc-p-metilfenil-Gly  
N-Boc-3,4,5-triyodo-Phe  
N-Boc-3,5-dihidroxifenil-Gly  
N-Boc-3-hidroxifenil-Gly
- 15 N-Boc-O-etil- $\alpha$ -metil-Ser  
N-Boc-trileucina  
N-Boc-(3-cloro-3-piridil)-Ala  
N-Boc-(2-flúor-6-piridil)-Ala  
N-Boc-3-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)-Ala
- 20 N-Boc-3-(3,5-dicloro-2,4,6-trifluorfenil)-Ala  
N-Boc-3-t-butil- $\alpha$ -metil-Tyr  
N-Boc- $\beta$ , $\beta$ -difluor-Ala  
N-Boc-3-isopropil- $\alpha$ -metil-Tyr  
N-Boc-3-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-Ala
- 25 N-Boc-3-(2-metil-4,5-deshidroxifenil)-Ala  
ácido N-Boc-2-amino-4-benciloxi-6-t-Boc-hexanoico  
ácido N-Boc-2-amino-3-metoxi-2-metil-pentanoico  
N-Boc- $\beta$ -(4-metoxi-1-naftil)- $\alpha$ -metil-Ala
- 30 ácido N-Boc-2-amino-2-metil-5-etoxicarbonil-4-hidroxipenta-  
noico

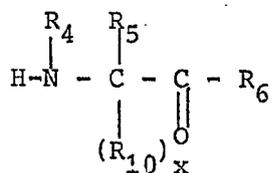
- 1 ácido N-Boc-2-amino-5-Boc-amino-3-hidroxi-pentanoico  
N-Boc- $\beta$ ,  $\beta$ -dimetil-Cys  
ácido N-Boc-2-amino-2-metil-4-hidroxipentanoico  
ácido N-Boc-2-amino-6-benciltio-2-metil-5-oxohexanoico
- 5 ácido N-Boc-2-amino-6-mercapto-2-metil-5-oxohexanoico  
ácido N-Boc-2-amino-2-metil-4-oxopentanoico  
ácido N-Boc-2-amino-3-metil-4-oxopentanoico  
ácido N-Boc-2-amino-5-hidroxi-4-oxopentanoico  
ácido N-Boc-2-amino-4-oxopentanoico
- 10 ácido N-Boc-2-amino-2-metil-4-oxo-5-etoxicarbonilpentanoico  
ácido N-Boc-5-Cbo-amino-2-amino-3-oxopentanoico  
N-Boc-tironina  
N- -Boc-N<sup>im</sup>-bencil-histidina  
N-Boc- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenil)- $\beta$ -metil-deshidro-Ala
- 15 N-Boc- $\beta$ ,  $\beta$ -dietil-deshidro-Ala  
N-Boc-albiziina  
N-Boc- $\gamma$ -oxalisina  
ácido N-Boc-2-amino-2-indolacético
- 20 N-Boc-N <sup>$\delta$</sup> -Boc- $\gamma$ -hidroxi-Lys  
N-Boc-N <sup>$\epsilon$</sup> -hidroxi-Lys  
N-Boc- $\gamma$ -N-metil-Arg  
N-Boc- $\gamma$ -hidroxi-Arg  
N-Boc-5,5'-dihidroxi-Leu
- 25 ácido N-Boc- $\beta$ -fluoraspártico  
ácido N-Boc- $\beta$ -metilaspártico  
ácido N-Boc- $\beta$ -metilen-aspártico  
N-Boc-p-(Tos)guanidino-fenil-Gly  
N-Boc-p-guanidino-fenil-Gly
- 30 N-Boc-p-metil-Phe  
N-Boc-2-etoxi-5-nitro-Phe

- 1 N-Boc-p-benciltio-Phe  
N-Boc-p-mercapto-Phe  
N-Boc- $\alpha$ -metil-Phe  
N-Boc- $\alpha$ -metil-Tyr
- 5 N-Boc- $\alpha$ -metil-Leu  
N-Boc- $\alpha$ -metil-Ile  
ácido N-Boc- $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminobutírico  
N-Boc- $\alpha$ -fluormetil-Ala  
N-Boc- $\alpha$ -Boc-aminometil-valina
- 10 ácido N-Boc- $\alpha$ -metil-glutámico  
N-Boc- $\alpha$ -metil-glutamina  
N-Boc- $\alpha$ -fluormetil-norvalina  
N-Boc- $\alpha$ -metil-histidina  
N-Boc- $\alpha$ -metil-Asp
- 15 N-Boc- $\alpha$ -metil-homo-Lys  
N-Boc- $\alpha$ -metil-nitro-Arg  
N-Boc- $\alpha$ -metil-O-bencil-Ser  
N-Boc- $\alpha$ -metil-O-fenil-Ser  
N-Boc- $\alpha$ -metil-O-t-butil-Ser
- 20 N-Boc- $\alpha$ -metil-O-metil-Ser  
N-Boc- $\alpha$ -metil-O-(p-hidroxifenil)-Ser  
N-Boc- $\alpha$ -metil-O-bencil-treonina  
N-Boc- $\alpha$ -metil-O-etil-treonina  
N-Boc- $\alpha$ -metil-S-t-butil-cisteína
- 25 N-Boc- $\alpha$ -metil-S-metil-cisteína  
N-Boc- $\alpha$ -metil-S-bencil-homocistina  
N-Boc- $\alpha$ -metil-O-metil-homoserina.

30 En todos los casos, el ácido se emplea en su forma L, D o D,L para preparar el correspondiente intermedio.

B. Se repite cada una de las síntesis de intermedios

1 anteriores, empleando cada uno de los ácidos mencionados an-  
tes con cada uno de los compuestos de fórmula



5 dados en la siguiente lista, en lugar del éster t-butílico de L-Pro, para preparar nuevos compuestos intermedios.

LISTA B

- 10 Pro-amida  
éster etílico de prolina  
éster metílico de prolina  
éster difenilmetílico de prolina  
éster tiofenílico de prolina
- 15 ácido tiazolidin-4-carboxílico  
4-hidroxi-Pro  
3-hidroxi-Pro  
4-metoxi-Pro  
4-propil-Pro
- 20 Pip  
ácido Aze-2-carboxílico  
5-ceto-Pro  
3-metoxi-Pro  
2-flúor-Pro
- 25 4-Boc-amino-Pro  
4-Boc-aminometil-Pro  
4-acetiltio-Pro  
4-fluormetil-Pro  
 $\alpha$ -metil-Pro
- 30 4-yodo-Pro

- 1 4-hidroximetil-Pro  
2,3-deshidro-Pro  
3,4-deshidro-Pro  
4,5-deshidro-Pro
- 5 4-hidroxi-Pro  
3-hidroxi-Pro  
3-cloro-Pro  
4-bromo-Pro  
3,4-difluor-Pro
- 10 3-hidroxi-5-metil-Pro  
5-feniltio-Pro  
ácido 2-(2-hidroxifenil) tiazolidin-4-carboxílico  
5-(2-hidroxifenil) tio-Pro  
3-metiltio-Pro
- 15 3-benciltio-Pro  
4-metil-Pro  
4-metilen-Pro  
4-fluorometil-Pro.

20 Todos los compuestos de la Lista B se utilizan en su forma L.

25 C. Cada uno de los N- $\alpha$ -Boc-intermedios preparados en las Listas A y B anteriores se hace reaccionar con cada uno de los  $\alpha$ -aminoácidos citados en los Ejemplos 471-548 anteriores para formar compuestos de esta invención.

EJEMPLO 626

Síntesis del éster t-butílico de N-(L-1-benciloxycarbonil-3-fenilpropil)-D-Val-L-Pro

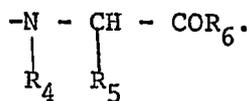
30 Se combinan 2 milimoles del éster bencílico de L-homo-Phe, 2 milimoles del éster t-butílico de 2-bromo-3,3-dimetil-propionil-L-Pro y 5 milimoles de óxido de plata en 50 ml

1 de benceno. Se calienta a reflujo durante 24 horas y des-  
pués se agregan 2 milimoles del éster t-butílico de 2-bromo-  
3,3-dimetilpropionil-L-prolina y 5 milimoles de óxido de  
5 plata. Se calienta a reflujo durante otras 24 horas y después  
se enfría, se filtra, se destila el disolvente y se aísla el  
compuesto del título por técnicas cromatográficas convencio-  
nales. Los dos grupos ésteres se separan del producto, cada  
uno de ellos a voluntad, para dar:

- 10 a. N-(L-1-benciloxicarbonil-3-fenilpropil)-D-Val-L-Pro  
b. éster t-butílico de N-(L-1-carboxi-3-fenilpropil)-D-Val-  
L-Pro  
c. N-(L-1-carboxi-3-fenilpropil)-D-Val-L-Pro

EJEMPLOS 627 a 704

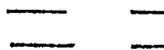
15 Siguiendo el método del Ejemplo 626, se hace reaccio-  
nar cada uno de los intermedios bromados de los Ejemplos 549  
a 625 con cada uno de los  $\alpha$ -aminoácidos y sus derivados de  
los Ejemplos 471 a 548, para formar compuestos de esta inven-  
ción. La siguiente tabla ilustra los compuestos representati-  
vos de la invención así preparados. Como en todos estos com-  
20 puestos  $R_2$  es  $COE_1$ , donde  $E_1$  es, OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ , O-t-butilo,  
S-fenilo o SH,  $R_1$  y  $R_{10}$  son cada uno de ellos H y X es -NH-,  
la tabla solamente cubre las variables  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_7$  y



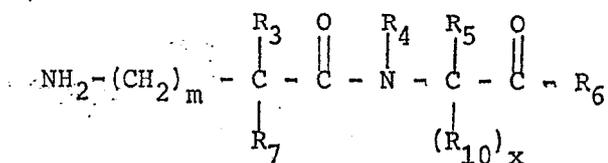
EJEMPLO 705

Se hace reaccionar un compuesto intermedio de formu-  
la general:

30



1



5

con un ácido  $\alpha$ -cetocarboxílico o un ácido  $\alpha$ -cetocarboxílico adecuadamente protegido, seleccionado en la siguiente lista.

LISTA C

10

ácido 3-metil-2-oxopentanoico

ácido 3-oxoheptanoico

ácido 3-isobutil-pirúvico

ácido 3,3-dimetil-2-oxopentanoico

ácido N<sup>im</sup>-bencil-3-imidazolil-pirúvico

ácido 5-benzoilamido-2-oxopentanoico

ácido 5-Boc-amino-2-oxopentanoico

15

ácido 6-Cbo-amino-2-oxohexanoico

ácido 6-Tos-amino-2-oxohexanoico

ácido 4-HO-fenil-pirúvico

ácido 4-etoxicarbonil-2-oxobutírico

ácido 4-metiltio-2-oxobutírico

20

ácido 3-OH-3-metilpirúvico

ácido 3-feniloxipirúvico

ácido 3,3-isobutil-pirúvico

ácido 2-oxodecanoico

ácido 2-oxooctanoico

25

ácido 3,3-dimetil-2-oxobutírico

ácido 3-isopropil-pirúvico

ácido 3,3-dimetil-pirúvico

ácido p-OH-fenoxipirúvico

ácido N<sup>E</sup>-Boc-aminoetil-2-oxo-4-fenilbutírico

30

ácido 5-metil-2-oxoheptanoico

- 1 ácido dimetilaminoetil-2-oxo-4-fenilbutírico  
 ácido 4-(3-indolil)-2-oxobutírico  
 ácido 2-oxo-4-(p-Cl-fenil)butírico  
 ácido 2-oxofenilbutírico  
 5 éster 6-metílico del ácido 2-oxoadípico  
 éster 5-metílico del ácido 2-oxoglutámico  
 ácido 2-oxobutírico  
 ácido 4-metil-2-oxopentanoico  
 ácido 6-metil-2-oxoheptanoico  
 10 ácido 3-ciclohexil-2-oxopropiónico  
 ácido fenilpirúvico  
 ácido feniltiopirúvico  
 ácido benciltiopirúvico  
 ácido benciloxipirúvico  
 15 ácido indol-3-pirúvico  
 ácido 2-oxo-3-p-cianofenilpropiónico  
 ácido 4- $\alpha$ -naftil-2-oxobutírico  
 ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-oxobutírico  
 20 ácido 2-oxo-(4-p-fenoxifenil)butírico.

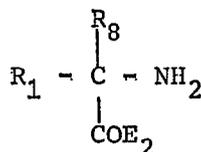
Los compuestos de la invención que se preparan por este método incluyen:

Identificación del compuesto	Nombre del compuesto
25	A N-(1-carboxi-2-trimetiletíl)-Arg-Pro
	B N-(1-carboxi-4-carboxiamidobutil)-2-amino-3,3,3-trimetil-propionil-L-4-flúor-Pro
	C N-(1-carboxi-2-flúor-2-feniletíl)-Val-L-4-metoxi-Pro
	D N-(1-carboxi-3-fenilpropil)-2-amino-(5-Boc-amino-2-oxo)pentanoil-L-3,4-difluor-Pro
30	E N-(1-carboxi-4-guanidinobutil)-His-L-5-ceto-4-Pro

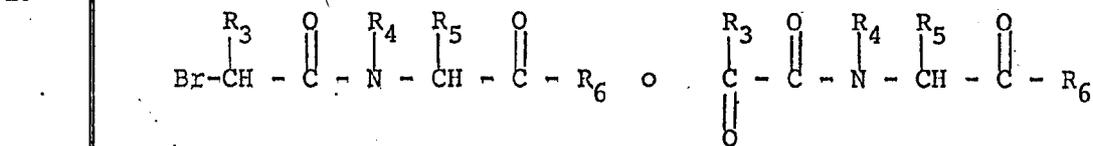
Identificación del compuesto	Nombre del compuesto
1	F ácido N-(1-carboxi-2-fenoxietil)-2-amino-4-oxo-pentanoil-L-tiazolidin-2-carboxílico
5	G N-(1-carboxi-2-benciloxietil)-(m-t-butil)-Tyr-L-4-metil-Pro
	H N-(1-carboxi-4-Boc-aminobutil)-2-amino-3,3,3-trimetilpropionil-L-α-metil-Pro
	I ácido N-(1-carboxi-2-dimetil-2-benciltioetil)-Gln-L-Aze-2-carboxílico
10	J N-{1-carboxi-4-(N <sup>E</sup> -metilguanidino)butil}-2-amino-3-metoxipentanoil-L-Pip
	K N-{1-etoxicarbonil-2-(p-guanidinofenil)etil}-Glu-(γ-éster t-butílico)-5-fenil-L-Pro.

EJEMPLO 706

Los compuestos específicos de esta invención se preparan haciendo reaccionar un α-aminoácido o éster de fórmula general



donde E<sub>2</sub> es OH, SH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>2</sub> u O-t-butilo, con los compuestos intermedios



Estos compuestos específicos incluyen los de la tabla siguiente, donde X es -NH-, R<sub>7</sub> y R<sub>10</sub> son H, m es 0, R<sub>2</sub> es COE<sub>2</sub> y los grupos variables son los descritos.

— —  
— —

TABLA I

Compues to n <sup>o</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>   O   CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
2	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> <sup>-</sup>		H	
3	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>   CH <sub>3</sub>	NH    NH <sub>2</sub> -C-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup>	H	
4	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -C-   CH <sub>3</sub>	NH    NO <sub>2</sub> -C-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	
5		O    NH <sub>2</sub> -C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup>	H	
6		CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H	
7		CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
8		O    CH <sub>3</sub> -C-CH-   CH <sub>3</sub>	H	
9		O    NH <sub>2</sub> -C-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

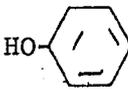
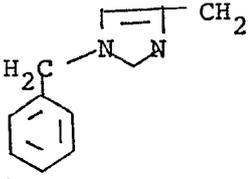
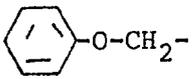
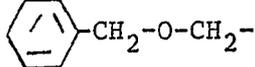
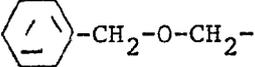
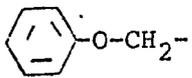
Compues to n <sup>o</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>
1	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}-$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	CH <sub>3</sub> -
2	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H
3	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\    \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	H
4	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\    \\ \text{NO}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	H
5		$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NH}_2-\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	H
6		CH <sub>3</sub> -	H
7		CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
8		$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
9		$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	CH <sub>3</sub> -

TABLE I

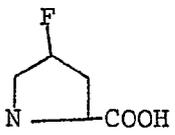
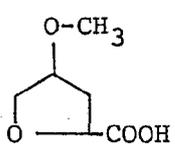
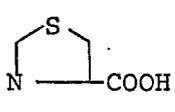
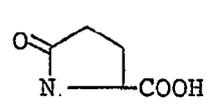
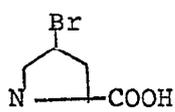
	$R_7$	$\begin{matrix} R_4 & R_5 \\   &   \\ -N- & -CH- \\ &   \\ & -COR_6 \end{matrix}$
	$CH_3^-$	
	H	
$(CH_2)_2^-$	H	
$(CH_2)_3^-$	H	
$CH_2^-$	H	
	H	
	$CH_3^-$	
	H	
$(CH_2)_3^-$	$CH_3^-$	

TABLA I (continuación)

Compues to n.º	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N - CH - COR <sub>6</sub>
10		HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
11			H	
12		CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
13		CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	
14		CH <sub>3</sub> -	H	
15		CH <sub>3</sub> -	H	
16			H	
17		HO-CH <sub>2</sub> -C(=O)-CH <sub>2</sub> -	H	
18		EtOOC-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
19			CH <sub>3</sub> -	
20			H	

1

5

10

15

20

25

30

TABLE I (continua:

Compues to n°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>
10		HS-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -
11			H
12		CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
13		CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -Cl
14		CH <sub>3</sub> -	H
15		CH <sub>3</sub> -	H
16			H
17		HO-CH <sub>2</sub> -C(=O)-CH <sub>2</sub>	H
18			CH <sub>3</sub> -
19			CH <sub>3</sub> -
20			H

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I (continuación)

$R_3$	$R_7$	$\begin{array}{c} R_4 \quad R_5 \\   \quad   \\ -N - CH - COR_6 \end{array}$
$I_2-CH_2-CH_2-$	$CH_3-$	
	H	
	$CH_3-$	
	$CH_3-CH_2-$	
	H	
	H	
	H	
	H	
$-CH_2$	H	
$\begin{array}{c} OH \\   \\ -CH-CH_2- \end{array}$	$CH_3-$	
$-S-CH_2-\overset{O}{\parallel}C-CH_2-CH_2-$	$CH_3-$	
	H	

TABELA I (continuación)

Compues to n.º	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
21		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-O-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	H	
22			(CH <sub>3</sub> )-CH-	
23			H	
24	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COC-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	F <sub>2</sub> CH- 	H	
25			CH <sub>3</sub> -	
26			H	
27	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COC-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CH <sub>3</sub> -	
28			CH <sub>3</sub> -	
29			H	
30			H	
31		H	CH <sub>3</sub>	

1

5

10

15

20

25

30

.....  
 TABLA I (continuació)

1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
  
15  
  
  
  
20  
  
  
  
25  
  
  
  
30  
  
30

Compues  
to n°

R<sub>1</sub>

R<sub>3</sub>

21		$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$
22		$\text{CH}_3$ 
23		
24	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$	$\text{F}_2\text{CH}-$
25		
26		
27	$(\text{CH}_3)\text{COC}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$	
28		
29		
30		
31		H

TABLA I (continuación)

$R_3$	$R_7$	$R_4$ $R_5$ -N - CH - COR <sub>6</sub>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-NH-CH}_2\text{-CH-} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	H	
	(CH <sub>3</sub> )-CH-	
CH <sub>2</sub> -	H	
	H	
CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
	H	
CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
CH <sub>2</sub> -	H	
2-	H	
	CH <sub>3</sub>	

TABLA I (continuación)

Compues to n°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> N - CH - COR <sub>6</sub>
32		H	CH <sub>3</sub> -	
33		H	CH <sub>3</sub> -	
34		H	CH <sub>3</sub> -	
35		H	CH <sub>3</sub> -	
36		CH <sub>3</sub> -		
37		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
38		CH <sub>3</sub> -		
39		CH <sub>3</sub> -		
40		H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	
41		H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	

TABLE I (continued)

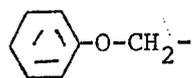
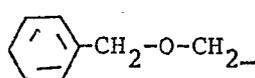
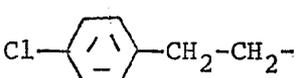
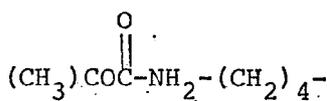
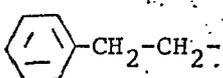
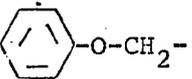
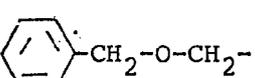
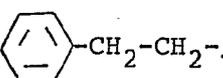
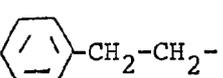
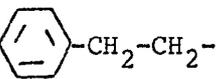
1	Compounds to n°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	F
5	32		H	CH
	33		H	CH
10	34		H	CH
	35		H	CH
15	36		CH <sub>3</sub> -	
	37		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -	CH
20	38		CH <sub>3</sub> -	<
	39		CH <sub>3</sub> -	HO
25	40		H	(Cl)
30	41		H	CH

TABLE I (continuación)

$R_3$	$R_7$	$\begin{matrix} R_4 & R_5 \\   &   \\ N - CH - COR_6 \end{matrix}$
H	$CH_3-$	
$CH_3-$		
$CH_3-CH_2-O-CH_2-$	$CH_3-$	
$CH_3-$		
$CH_3-$		
H	$(CH_3)_2CH-$	
H	$CH_3CH_2-$	

TABLE I (continuación)

Compues to n.º	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> N - CH - COR <sub>6</sub>
42		NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	
43			H	
44		CH <sub>3</sub> -	CH <sub>2</sub> F-	
45		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		
46			H	
47			H	
48		HONH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	
49			H	
50			H	
51			H	
52			H	

1

5

10

15

20

25

30

TABLE I (continued)

1 5 10 15 20 25 30	Compounds to n <sup>o</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>
	42	<chem>HO-C6H4-CH2-CH2-</chem>	<chem>NH2-CH2-O-CH2-CH2-</chem>
	43	<chem>HO-C6H4-O-CH2-</chem>	<chem>C1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2</chem>
	44	<chem>C6H5-CH2-CH2-</chem>	<chem>CH3-</chem>
	45	<chem>C6H5-CH2-CH2-</chem>	<chem>(CH3)2CH-</chem> (C)
	46	<chem>C6H5-CH2-</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)CH2-S-C2=CC=CC=C2CH2-</chem>
	47	<chem>C6H5-O-CH2-</chem>	<chem>NH2-C(=NH)-NH-C6H4-</chem>
	48	<chem>C6H5-CH2-CH2-</chem>	<chem>HONH-(CH2)4-</chem>
	49	<chem>C6H5-CH2-CH2-</chem>	<chem>H2N-C(=NH)-N(CH2)3-</chem>
	50	<chem>C6H5-O-CH2-</chem>	<chem>H2N-C(=NH)-N(CH2)3-</chem> <chem>OH</chem>
	51	<chem>C6H5-CH2-O-CH2-</chem>	<chem>OH</chem> <chem>CH2</chem> <chem>HOCH2-CH-CH2-CH2-</chem>
	52	<chem>C6H5-O-CH2-</chem>	<chem>HOOC-CH-</chem> <chem>F</chem>

TABLE I (continuación)

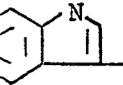
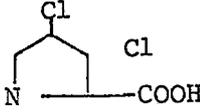
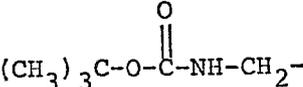
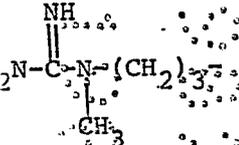
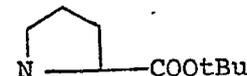
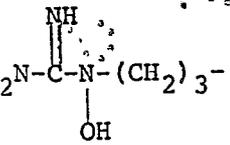
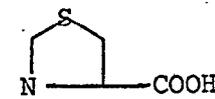
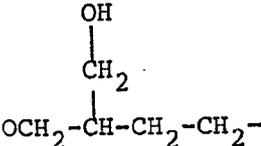
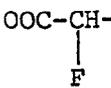
R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	$\begin{array}{c} R_4 \\   \\ N - CH - COR_6 \\   \\ R_5 \end{array}$
-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	
	H	
3-	CH <sub>2</sub> F-	
(H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		
	H	
	H	
-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	
	H	
	H	
	H	
	H	

TABLA I (continuación)

Compues to n°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
53		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
54		HS-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	
55		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -C(=O)-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
56		CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
57		CH <sub>3</sub> -C(=O)-CH <sub>2</sub> -	H	
58			H	

TABLA II

(Para los compuestos que siguen, R<sub>7</sub> es H y R<sub>2</sub> puede ser COOH, COSH, COOEt, COMe, COOtBu)

Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
59	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COC-NH-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -		
60	H	NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -		
61	H	HONH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	

1 TABLA I (continuación)

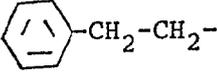
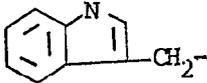
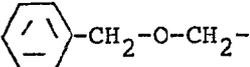
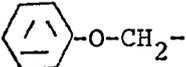
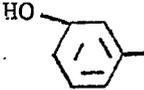
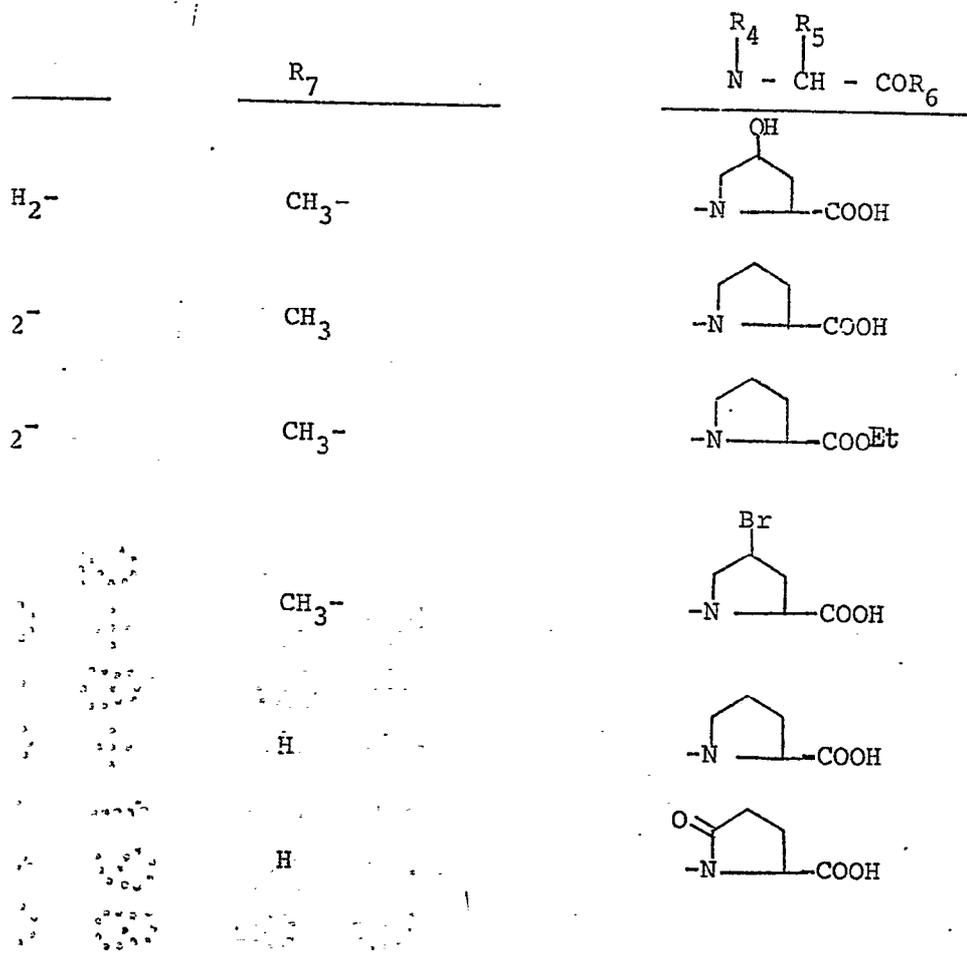
Compues to n°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>
53		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
54		HS-CH <sub>2</sub> - $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}$ -CH <sub>2</sub> -
10 55		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> - $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ -CH <sub>2</sub> -
56	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -
15 57		CH <sub>3</sub> - $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ -CH <sub>2</sub> -
58		

TABLA II

20 (Para los compuestos que siguen, R<sub>7</sub> es H y R<sub>2</sub> puede ser COOH, COSH, C

Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>
25 59	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COC- $\overset{\text{O}}{\text{NH}}$ -CH <sub>2</sub> - $\underset{\text{OH}}{\text{CH}}$ -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
60	H	NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}$ -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
30 61	H	HONH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C

A I (continuación)



ser COOH, COSH, COOEt, COOMe, COOtBu)

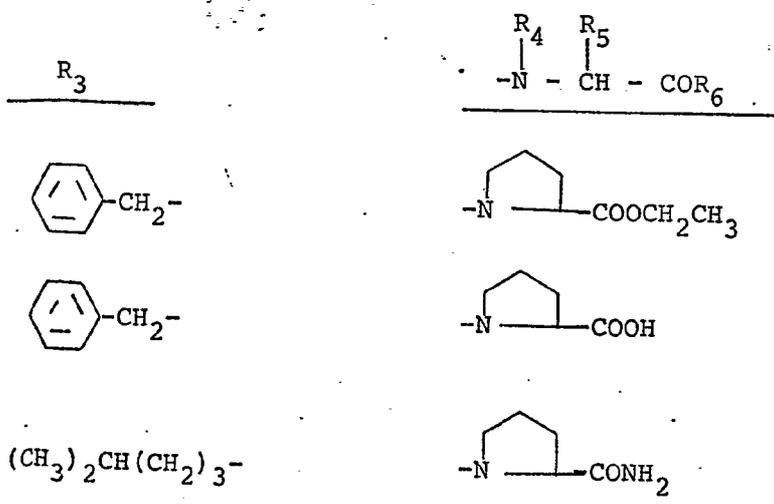


TABLA II (continuación)

Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
62	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	
63	H		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	
64	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
65	H		CH <sub>3</sub> -	
66	H			
67	H			
68	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
69	H			
70	H			
71	H			
72	H		HOOC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

1

5.

10

15

20

25

30

TABLA II (continuaci

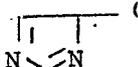
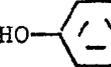
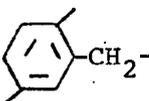
i	Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	
5.	62	H	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_3 \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}$
	63	H	$\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C} - \text{N}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{CH}_2$
10	64	H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}$
	65	H	$\begin{array}{c} \text{F} \\   \\ \text{t-BuOOC}-\text{CH}- \end{array}$	$\text{CH}_3-$
15	66	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{EtOOC}-\text{CH}- \end{array}$	
	67	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{MeOOC}-\text{C}- \end{array}$	
20	68	H	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}$
	69	H	$\text{NH}_2-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	
	70	H	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
25	71	H	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	
30	72	H		$\text{HOOC}-\text{CH}$

TABLA II (continuación)

$R_3$	$\begin{matrix} R_4 & R_5 \\   &   \\ -N- & CH- \\ &   \\ & COR_6 \end{matrix}$
$(CH_3)_2CH-$	
$CH_3-CH_2-$	
$(CH_3)_2CH_2-$	
$CH_3-$	
$(CH_3)_2CH_2-$	
$HOOC-CH_2-CH_2-$	

TABLA II (continuación)

Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
73	H		$\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$	
74	H		$\text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	
75	CH <sub>3</sub>	$(\text{CH}_3)_3\text{COOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	CH <sub>3</sub> -	
76	CH <sub>3</sub>	HOOC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	
77	CH <sub>3</sub>	$\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH-(CH}_2)_3\text{-}$		
78	H	$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-C(=NH)-NH-(CH}_2)_2\text{-}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	
79	H	$\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$	CH <sub>3</sub> -	
80	H	$\text{H}_2\text{NCONH-CH}_2\text{-}$	CH <sub>3</sub>	
81	-		$(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-}$	
82	-	$(\text{CH}_3)_3\text{C=}$		
83	-	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{C=}$	CH <sub>3</sub>	

1

5

10

15

20

25

30



TABLE II (continuación)

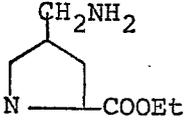
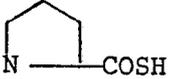
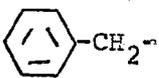
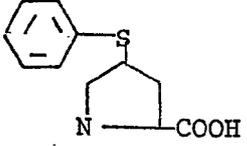
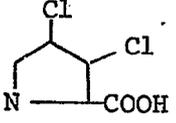
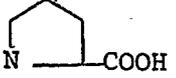
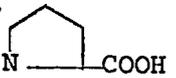
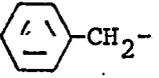
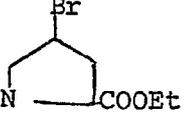
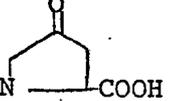
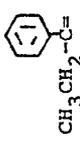
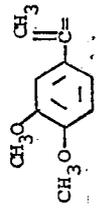
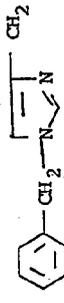
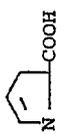
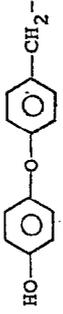
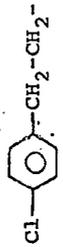
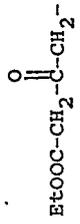
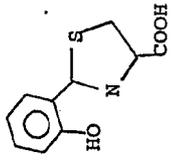
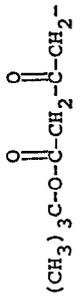
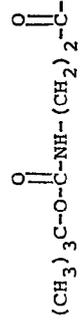
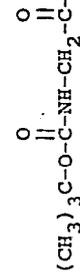
$R_3$	$R_4$ $R_5$ -N- CH - COR <sub>6</sub>
$\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$	
$\text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	
$\text{CH}_3\text{-}$	
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	
	
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	
$\text{CH}_3\text{-}$	
$\text{CH}_3$	
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-}$	
	
$\text{CH}_3$	

TABLA II (continuación)

Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
84	-		CH <sub>3</sub>	
85	-		CH <sub>3</sub>	
86	H			
87	H			
88	H		CH <sub>3</sub>	
89	H		H	
90	H		CH <sub>3</sub> -	
91	H		CH <sub>3</sub> -	
92	H		CH <sub>3</sub> -	

1

5

10

15

20

25

30

TABLE II (continuaci

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Compues  
to n°

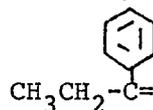
R<sub>8</sub>

R<sub>1</sub>

R<sub>3</sub>

84

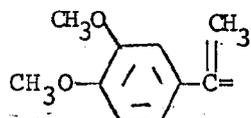
-



CH<sub>3</sub>

85

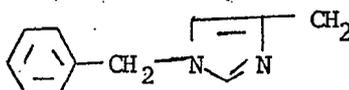
-



CH<sub>3</sub>

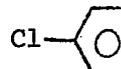
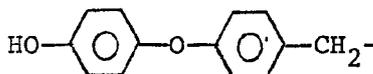
86

H



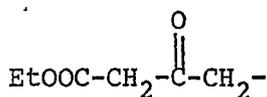
87

H



88

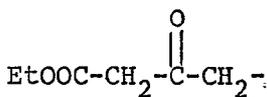
H



CH<sub>3</sub>

89

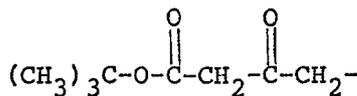
H



H

90

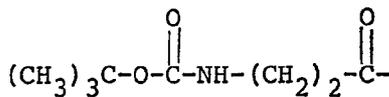
H



CH<sub>3</sub>-

91

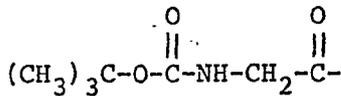
H



CH<sub>3</sub>-

92

H



CH<sub>3</sub>-

TABLA II (continuación)

$R_1$	$R_3$	$\begin{matrix} R_4 & R_5 \\   &   \\ -N- & CH- \\ &   \\ & COR_6 \end{matrix}$
	CH <sub>3</sub>	
	CH <sub>3</sub>	
	CH <sub>3</sub>	
	H	
	CH <sub>3</sub>	
	CH <sub>3</sub>	
	CH <sub>3</sub>	

TABLA II (continuación)

Compues to n.º	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N - CH - COR <sub>6</sub>
93	H	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3-$	
94	H	$\text{HO}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3-$	
95	H	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	H	
96	H	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3$	
97	H	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-$	
98	$\text{CH}_3-$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3-$	
99	$\text{CH}_3-$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3-$	
100	$\text{CH}_3-$	$\text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3-$	
101	H	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-$	$\text{CH}_3-$	
102	$\text{CH}_3-$	$\text{EtOOC}-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$		

1

5

10

15

20

25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
TABLA II (continuación)

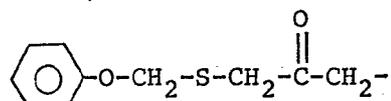
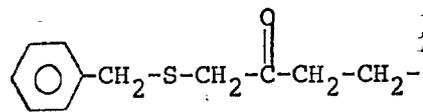
Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>
93	H	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$
94	H	$\text{HO}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$
95	H	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$
96	H	
97	H	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$
98	CH <sub>3</sub> -	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$
99	CH <sub>3</sub> -	
100	CH <sub>3</sub> -	$\text{CH}_3-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$
101	H	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-$
102	CH <sub>3</sub> -	$\text{EtOOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$

TABLA II (continuación)

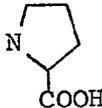
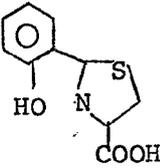
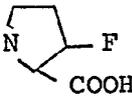
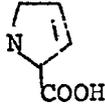
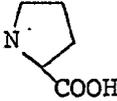
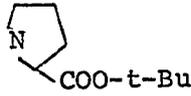
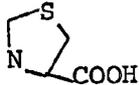
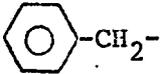
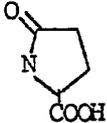
$R_1$	$R_3$	$\begin{matrix} R_4 & R_5 \\   &   \\ -N & -CH- \\ &   \\ & COR_6 \end{matrix}$
	$CH_3^-$	
$2^-$	$CH_3^-$	
$\begin{matrix} O \\    \\ -CH_2-C-CH_2- \end{matrix}$	H	
$\begin{matrix} O \\    \\ -S-CH_2-C-CH_2- \end{matrix}$	$CH_3^-$	
	$CH_3^-$	
	CH	
$3-CH_2-C(=O)-CH_2-CH_2-$	$CH_3^-$	
	$CH_3^-$	
$\begin{matrix} O \\    \\ -NH-CH_2-CH_2-CH- \\   \\ OH \end{matrix}$	$CH_3^-$	
$\begin{matrix} OH \\   \\ -CH-CH_2- \end{matrix}$		

TABLA II (continuación)

Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>   -N-CH-COR <sub>6</sub>   R <sub>5</sub>
103	CH <sub>3</sub> -			
104	H		CH <sub>3</sub> -	
105	H		CH <sub>3</sub> -	
106	H		CH <sub>3</sub> -	
107	H			
108	H		CH <sub>3</sub> -	
109	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> -	
110	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> -	
111	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> -	

1

5

10

15

20

25

30

TABLE II (continua

1	Compues to n°	R <sub>0</sub>	R <sub>1</sub>	Cl. Cl- Cl-
5	103	CH <sub>3</sub> -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	
	104	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ (\text{CH}_3)_3\text{CO}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \\   \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	
10	105	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2- \\   \\ \text{HO} \end{array}$	
15	106	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2- \\   \\ \text{HO} \end{array}$	
20	107	H	$\begin{array}{c} i-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2- \\   \\ \text{HO} \end{array}$	
25	108	H	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2- \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	
	109	CH <sub>3</sub> -	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \end{array}$	
30	110	CH <sub>3</sub> -	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \\   \\ i-\text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	
	111	CH <sub>3</sub> -	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \\   \\ t-\text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	

TABLA II (continuación)

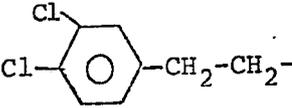
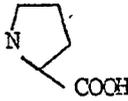
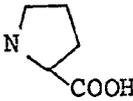
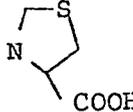
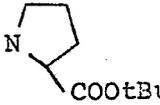
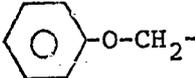
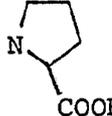
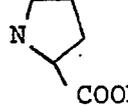
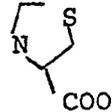
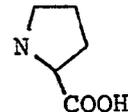
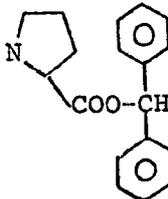
$R_1$	$R_3$	$R_4$ $R_5$ -N-CH-COR <sub>6</sub>
3 - -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-CH <sub>2</sub> -		
3H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
3H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
2H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -CH <sub>2</sub> -		
-OCH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	
-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	

TABLA II (continuación)

Compues to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
112	H		H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	
113	H		CH <sub>3</sub> -	
114	H		CH <sub>3</sub> -	
115	H		CH <sub>3</sub> -	
116	H		CH <sub>3</sub> -	
117	H			
118	H			

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II (continuaci

1	Compues to n°	$R_8$	$R_1$	$R_3$
5	112	H		$H_2N-(CH_2)_3C$
10	113	H		$CH_3-$
15	114	H		$CH_3-$
20	115	H		$CH_3-$
25	116	H		$CH_3-$
30	117	H		
	118	H		

TABLE II (continuación)

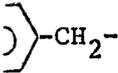
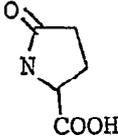
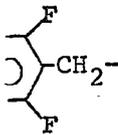
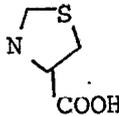
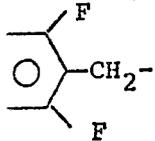
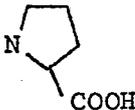
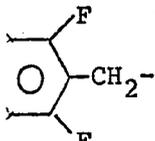
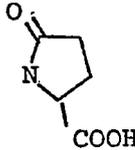
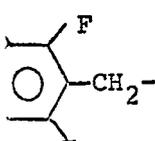
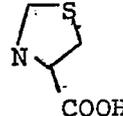
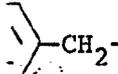
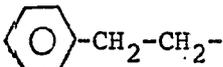
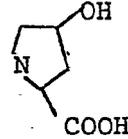
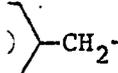
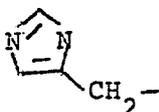
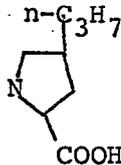
R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} R_4 \\   \\ -N - \\   \\ R_5 \\   \\ -CH - COR_6 \end{array}$
	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	
	CH <sub>3</sub> -	
	CH <sub>3</sub> -	
	CH <sub>3</sub> -	
	CH <sub>3</sub> -	
		
		

TABLA II (continuación)

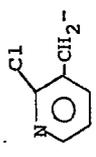
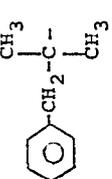
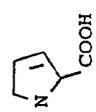
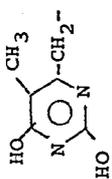
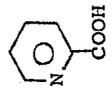
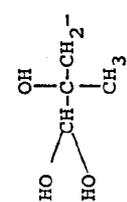
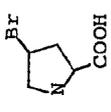
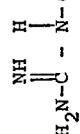
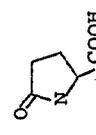
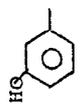
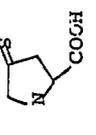
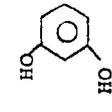
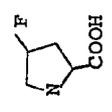
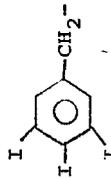
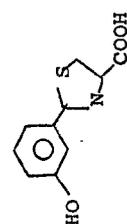
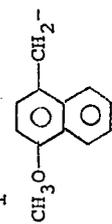
Compues- to n°	R <sub>8</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> R <sub>5</sub> -N-CH-COR <sub>6</sub>
119	H			
120	H		HO-CH <sub>2</sub> -	
121	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	
122	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		
123	H		H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
124	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
125	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
126	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub> -	

TABLA II (continuaci

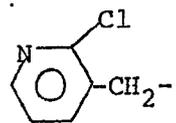
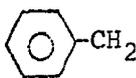
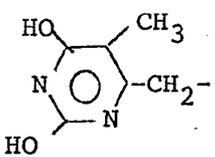
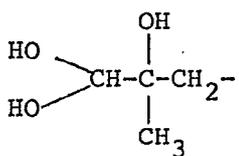
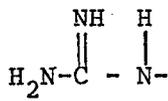
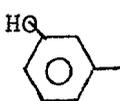
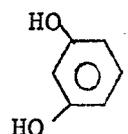
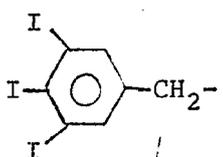
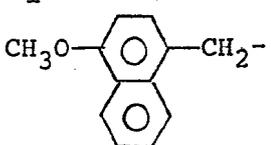
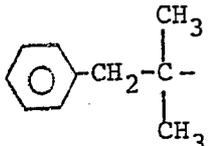
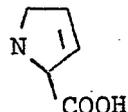
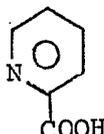
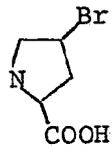
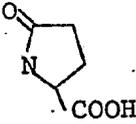
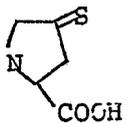
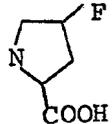
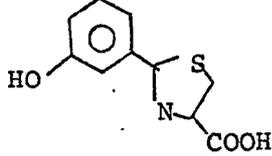
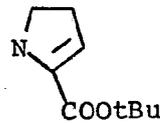
1	Compues to n°	$R_8$	$R_1$	R
5	119	H		
10	120	H		HO-CH <sub>2</sub> -
15	121	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-
20	122	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
25	123	H		H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
30	124	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -NH-
35	125	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
40	126	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub> -

TABLA II (continuación)

$R_1$	$R_3$	$\begin{array}{c} R_4 \quad R_5 \\   \quad   \\ -N - CH - COR_6 \end{array}$
		
	HO-CH <sub>2</sub> -	
I <sub>2</sub> <sup>-</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	
2-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	$\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{H} \\    \quad   \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C} - \text{N}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	
	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
2 <sup>-</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	

1

EJEMPLO 707

A. Síntesis del éster t-butílico de N-(1-etoxicarbonil-1-hidroximetiletil)-D,L-Ala-Pro.

5

Siguiendo el método del Ejemplo 439, se prepara el compuesto del título a partir del éster etílico de l-hidroximetil-Ala y del éster t-butílico de piruvoil-L-Pro.

B. Síntesis de N-(1-etoxicarbonil-2-mercaptometiletil)-D,L-Ala-Pro.

10

El compuesto deseado se obtiene tratando el producto de la Etapa A con pentasulfuro de fósforo y después eliminando el grupo éster t-butílico con HCl.

EJEMPLO 708

Síntesis del éster t-butílico de L-2-(L-1-carboxi-4-(N-metil-N,N-metil-N-nitroguanidino)butil-tipropanoil)-L-4-butiloxi-L-Pro

15

A. Una solución de 0,04 moles de ácido D-(+)-2-bromopropanoico en 15 ml de dicloruro de metileno se enfría a -40°C. Se agrega gota a gota una solución de 0,04 milimoles de DCC en 10 ml de dicloruro de metileno y se agita entre -35 y -40°C durante 10 minutos, transcurridos los cuales se agregan 0,04 moles del éster t-butílico de L-Pro en 5 ml de dicloruro de metileno a -45°C. La mezcla de reacción se agita a -40°C durante hora y media y después a 4°C durante la noche. Tratando el producto en la forma convencional se obtienen 10,6 g del producto del título.

20

25

B. Se agregan alrededor de 20 ml de amoniaco líquido anhidro a 0,003 moles de ácido L-2-mercapto-5-N-metil-N-nitroguanidinopentanoico mientras el matraz de reacción está sumergido en un baño de hielo seco y acetona. Se añade sodio con agitación hasta que se consigue un color azul permanente.

30

1 Después se agregan con agitación 0,03 moles del éster t-butí-  
lico de N-(+)-N-bromopropanoil-L-4-t-butiloxi-L-Pro de la  
Etapa A anterior. La vasija de reacción se tapa y se agita  
5 a la temperatura ambiente durante hora y media. Se separa el  
amoníaco mientras se protege el matraz con un tubo que con-  
tiene  $\text{CaCl}_2$ . El residuo se disuelve en agua y después se ex-  
trae en acetato de etilo. La fase acuosa se satura y después  
se acidula con bisulfato potásico sólido en presencia de ace-  
tato de etilo. Se separa el disolvente en un evaporador gira-  
10 torio para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 709

Síntesis del éster t-butílico de L-2-{L-1-tiolcarbonil-4-  
(N<sup>α</sup>-metil-N<sup>α</sup>-nitroguanidino)butil-tiopropanoil}-L-4-t-butil-  
15 oxi-L-prolina

Una solución de 0,0015 moles del producto del Ejemplo  
708 y 0,0015 moles de trietilamina en 50 ml de tetrahidrofu-  
rano seco se enfría a  $-15^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón y se tra-  
ta con 0,015 moles de cloroformiato de etilo. Después de agi-  
tar a  $-15^\circ\text{C}$  durante hora y media, se agregan 0,025 moles de  
20 hidrosulfuro sódico y la solución se agita a  $4^\circ\text{C}$  durante la  
noche. El disolvente se separa en un evaporador giratorio  
y el sólido se disuelve en agua y se enfría en un baño de  
hielo. Esta solución se acidula a pH 3 aproximadamente con  
bisulfato potásico sólido en presencia de acetato de etilo  
25 y la fase orgánica se lava con una solución saturada de clo-  
ruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se fil-  
tra. El disolvente se separa en un evaporador giratorio para  
dar el compuesto del título.

1

EJEMPLO 710

Síntesis de L-2-[L-1-tiolcarbonil-4-(N<sup>α</sup>-metilguanidino)butil-  
tiopropanol]-L-4-hidroxi-L-Pro

5

El producto del Ejemplo 709 se somete a tratamiento con HF a 0°C en presencia de anisol, durante una hora, para dar el producto del título.

EJEMPLO 711

Síntesis del ácido N-(1,2-dicarboxi-2-fluoretilitio)-2-fenil-  
acetil-L-tiazolidin-4-carboxílico

10

A. A una solución de 0,01 moles de ácido tiazolidin-4-carboxílico en 10 ml de NaOH 1N, enfriada en un baño de hielo se agregan 5 ml de NaOH 2N y 0,01 moles de cloruro de D-2-bromo-2-fenilacetilo, por ese orden, agitando fuertemente. Después la mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos y a continuación a la temperatura ambiente durante una hora. Después se acidula con HCl concentrado en presencia de acetato de etilo hasta pH aproximadamente 2, con enfriamiento. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El disolvente se separa en un evaporador giratorio para dar el compuesto del título.

15

20

B. Siguiendo el método de síntesis del Ejemplo 708, Etapa B, se hace reaccionar ácido 1-mercapto-2-fluorsuccínico con el producto de la Etapa A anterior para obtener el producto deseado.

25

EJEMPLO 712

Síntesis del éster t-butílico de N-[2-(1-carboxi-2-p-nitrofe-  
nil)etiltio-5-Boc-aminopentanoil]-L-Pro

30

A. Este compuesto se prepara en la forma descrita en el Ejemplo 708, Etapa A, empleando ácido 2-bromo-5-Boc-aminopen-

1 tanoico como compuesto de partida.

B. Después se prepara este compuesto en la forma descrita en la Etapa B del Ejemplo 708, empleando ácido mercapto-3-p-nitrofenilpropiónico y el producto de la Etapa A anterior como reactivos.

5 EJEMPLO 713

Síntesis del éster t-butílico de N-{2-(1-carboxi-2-p-nitrofeniletiltio)-5-guanidinopentanoil}-L-Pro

10 El producto del Ejemplo 712 se desprotege con ácido trifluoracético anhídrido en presencia de anisol y después se trata con éter etílico anhídrido. El residuo se seca en un desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo e hidróxido potásico durante varias horas y el grupo guanidino se introduce con o-metilisourea.

15 EJEMPLO 714

Síntesis del ácido N-{2-(1,3-dicarboxi-1-metil)propiltiopropanoil}-2-O-hidroxifenil-L-tiazolidin-4-carboxílico

20 A. Se prepara el ácido 2-(O-hidroxifenil)-L-tiazolidin-4-carboxílico en la forma descrita en la Etapa A del Ejemplo 711, empleando como reactivo ácido 2-(O-hidroxifenil)-L-tiazolidin-4-carboxílico y cloruro de 2-bromopropionilo.

B. El compuesto deseado se prepara en la forma descrita en el Ejemplo 708, Etapa B, empleando como reactivos ácido 2-mercapto-2-metilglutárico y el producto de la Etapa A anterior.

25 EJEMPLO 715

Síntesis de N-{2-(4-amino-1-carboxi-2-hidroxibutiltio)butanoil}-L-4-metoxiprolina

30 A. Se prepara el éster t-butílico de N-(2-bromobutanoil)-L-4-metoxiprolina como se ha descrito en la Etapa A del

1 Ejemplo 708, empleando ácido 2-bromobutírico y éster t-butílico de L-4-metoxiprolina en lugar de los reactivos de ese ejemplo.

5 B. El compuesto deseado se prepara como se ha descrito en la Etapa B del Ejemplo 708, empleando el éster t-butílico del ácido 5-Boc-amino-3-t-butiloxi-2-mercaptopentanoico y el producto de la Etapa A anterior en lugar de los reactivos allí utilizados, seguido de tratamiento con ácido trifluoroacético en presencia de anisol, para obtener el producto del título.

EJEMPLO 716

Síntesis de N-{L-2-(2-benciloxi-1-carboxietiltio)-2-p-t-butiloxi-fenilacetil }-L-prolina

15 A. Se prepara el éster t-butílico de N-{2-bromo-(p-butiloxi)fenilacetil }-L-prolina como se ha descrito en la Etapa A del Ejemplo 708, empleando ácido 2-bromo-p-t-butiloxifenilacético como compuesto de partida.

20 B. Se hacen reaccionar 0,01 moles de la sal sódica del éster t-butílico del ácido 3-benciloxi-2-mercaptopropiónico y 0,01 moles del producto de la Etapa A anterior, de acuerdo con la Etapa B del Ejemplo 708, para obtener el éster Pro-t-butílico del compuesto del título. El éster se desprotege con ácido trifluoroacético en presencia de anisol para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 717

Síntesis de N-{ 2-(5-amino-1-carboxipentiltio)-3-(2-etoxi-5-nitrofenil)propanoil }-L-Pro

30 Siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 715, se hacen reaccionar ácido 6-Boc-amino-2-mercaptohexanoico y éster t-butílico de N-{ 2-bromo-3-(2-etoxi-5-ni-

1 trofenil)propanoil}-L-Pro para dar el éster prolin-t-butílico del compuesto deseado. Este éster se trata después con ácido trifluoracético en presencia de anisol para obtener el compuesto del título.

5 EJEMPLO 718

Síntesis de N-(2-(1-carboxi-3-fenilpropil)-4-oxopentanoil)-L-3,4-deshidroprolina

10 Siguiendo el procedimiento descrito para la Etapa B del Ejemplo 715, se hace reaccionar el ácido 4-fenil-2-mercaptobutanoico con el éster t-butílico de N-(2-bromo-4-oxopentanoil)-3,4-deshidro-prolina y el producto se desprotege con ácido trifluoracético en presencia de anisol para dar el compuesto del título.

15 EJEMPLO 719

Síntesis de N-(2-1-etoxicarbonil-2-(p-Tos-amidino)feniletoksi-propanoil)-L-prolina

20 Se agregan 0,005 átomos-gramo de sodio a una solución de 0,005 moles del éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-(p-Tos-amidino)fenilpropanoico en 5 ml de tolueno seco, en un matraz provisto de refrigerante a reflujo y protegido con un tubo de cloruro cálcico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Se le agrega una solución de 0,005 ml del éster t-butílico de N-(2-bromopropanoil)-2-prolina y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 25 horas y después se calienta a reflujo durante 20 horas más. Después la mezcla se enfría a la temperatura ambiente y el bromuro sódico precipitado se separa por filtración. Después se agrega acetato de etilo a la fase orgánica y a continuación se lava con agua. Después se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y los disolventes se separan en un 30

1 evaporador giratorio. El grupo protector éster t-butílico se  
elimina después por tratamiento con ácido trifluoracético en  
presencia de anisol para dar el producto deseado.

EJEMPLO 720

5 Síntesis de N-(2-(1-carboxi-3-fenilpropiloxi)-3-pentafluor-  
fenil)propanoil-L-prolina

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 719,  
se prepara el compuesto del título a partir de los reactivos  
éster t-butílico del ácido 2-hidroxi-4-fenilbutanoico y éster  
t-butílico de 2-bromo-3-pentafluorfenilpropanoil-L-prolina.

EJEMPLO 721

Síntesis de N-(3-(1-carboxietilitio)-2-D-metilpropanoil)-L-  
prolina

15 Se agregan 0,25 milimoles de 3-mercapto-2-D-metilpro-  
panoil-L-prolina, 0,28 milimoles de ácido 2-bromopropanoico  
y 0,16 milimoles de carbonato potásico a 0,6 ml de una mezcla  
50:50 de etanol absoluto y agua. La suspensión se agita duran-  
te la noche a la temperatura ambiente. Después se añaden 0,25  
20 milimoles de carbonato potásico en 0,15 ml de agua y la mez-  
cla de reacción se agita durante 24 horas más. Esta mezcla se  
acidula después a pH 2,0 con HCl y el producto se extrae con  
acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución  
saturada de NaCl. El producto parece ser puro y se comporta  
25 como una sustancia única por cromatografía en capa fina en  
dos sistemas disolventes distintos. La fase de acetato de  
etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolven-  
te se separa en un evaporador giratorio para dar el compuesto  
del título en forma de aceite incoloro.

30

EJEMPLO 722

Síntesis de N-(1-tiocarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-pro-  
lina

Se enfría a  $-50^{\circ}\text{C}$ , en un baño de acetona y hielo seco, una solución de 0,15 milimoles de ácido 2-ceto-4-fenilbutírico y 0,15 milimoles de tiofenol en cloroformo bidestilado. A esta solución se agregan 0,15 milimoles de una solución previamente enfriada de diciclohexilcarbodiimida (DCC) en cloroformo y la mezcla se agita a  $-50^{\circ}\text{C}$  durante una hora. La mezcla de reacción se calienta lentamente a la temperatura ambiente y se agita durante 2 horas más y después a  $4^{\circ}\text{C}$  durante la noche. Se filtra la mezcla para separar la diciclohexilurea y luego se enfría en un baño de hielo. La fase orgánica se lava con agua fría, con una solución fría de bicarbonato sódico 1N y finalmente con una solución fría saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El disolvente se separa en un evaporador giratorio, obteniéndose el éster tiofenílico del ácido 2-ceto-4-fenilbutírico.

Una solución de 40 milimoles de L-Ala-L-Pro y 200 milimoles del producto anterior en etanol absoluto se agita con tamices moleculares en polvo a la temperatura ambiente durante media hora. Después se añade lentamente, a lo largo de 6 horas, una solución de 40 milimoles de cianoborohidruro sódico en etanol. Se filtra la mezcla de reacción y el disolvente se separa en un evaporador giratorio para dar el producto del título. Puede formarse el tioácido eliminando el grupo tiofenilo del éster tiofenílico con NaSH.

1

EJEMPLO 723

Síntesis de N-{3-(1-carboxil-3-metilpentiltio)-2-metilpropa-  
noil}-L-prolina

5

Se prepara el éster etílico del ácido mercapto-4-metilhexanoico a partir del correspondiente 2-hidroxi-compuesto por el procedimiento de Erlenmeyer (Ber. 36) 2720 (1903).

10

Se agregan 20 milimoles de cloruro de metacrilóilo agitando fuertemente a una solución de 20 milimoles de L-prolina en una mezcla de agua y bicarbonato sódico, enfriada en un baño de agua de hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se extrae con éter. La fase acuosa se acidula con HCl 1N y se extrae con acetato de

15

etilo. La fase orgánica se concentra a sequedad a vacío. Una suspensión de 10 milimoles del residuo y 10 milimoles de éster etílico del ácido 2-mercapto-4-metilhexanoico en tolueno se calienta a reflujo durante varias horas hasta que la reacción es esencialmente completa, como indica la cromatografía en capa fina. La mezcla se mantiene durante la noche

20

a la temperatura ambiente. El disolvente se separa en un evaporador giratorio, dando el éster etílico del producto del título. Si se desea obtener el ácido libre, el éster se saponifica con NaOH para formar la sal sódica del producto citado. El producto se obtiene acidulando la sal sódica con un equivalente de HCl.

25

EJEMPLO 724

Síntesis de N-{2-(1-carboxil-2-feniletiltio)-3-fenilpropanoil}-

L-prolina

30

Se hacen reaccionar 8 g de fenilalanina en 110 ml de HBr al 48 %, a -5°C, con una solución fría de 10 g de nitrito sódico en 20 ml de agua a 5°C, durante 30 minutos, esen-

1 cialmente como han descrito Yankeelov y Jolley (Biochemistry  
11, 159 (1972)) para dar el  $\alpha$ -Br-derivado. Es decir, el gru-  
5 po amino se sustituye por Br. Se hacen reaccionar 15 milimo-  
les del producto con 15 milimoles del éster etílico del áci-  
do 2-mercapto-3-fenilpropanoico en una mezcla de etanol y  
10 agua que contiene carbonato potásico. La mezcla se agita has-  
ta que la reacción es completa, a juzgar por la cromatogra-  
fía en capa fina. El disolvente se separa en un evaporador  
giratorio. Se disuelven 15 milimoles de este producto y 15  
15 milimoles de N-hidroxisuccinimida en dimetilformamida (DMF)  
y se enfría a 0°C en un baño de hielo y acetona. Se agregan  
gota a gota 15 milimoles de dicitclohexilcarbodiimida (DCC)  
en DMF y la mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos y a 4°C  
durante la noche. La dicitclohexilurea cristalina se separa  
20 por filtración. El disolvente del filtrado se elimina a pre-  
sión reducida. El producto resultante se disuelve en tetrahi-  
drofurano (THF) frío y después esta solución se agrega a una  
solución enfriada de 15 milimoles de L-Pro y 15 milimoles de  
bicarbonato sódico en THF/agua. La mezcla de reacción se agi-  
ta durante la noche a la temperatura ambiente y después el  
THF se separa en un evaporador giratorio. El éster etílico  
se separa por saponificación con NaOH para formar la sal só-  
dica y el ácido libre del título se forma por acidulación con  
HCl.

25 Empleado otro método alternativo, se prepara el análo-  
go L-3,4-deshidroprolina de este producto. En este método, el  
éster etílico del ácido  $\alpha$ -Br-3-fenilpropanoico se hace reac-  
cionar con ácido 2-mercapto-3-fenilpropanoico. El compuesto  
30 resultante se convierte en su éster activo con N-hidroxisuc-  
cinimida, como se ha descrito antes y después se copula a la L-

1 3,4-deshidropolina o bien el compuesto resultante se copula  
con DCC al éster etílico de L-3,4-deshidropolina. En cual-  
quier caso, el éster etílico protector se elimina por sapo-  
nificación.

5

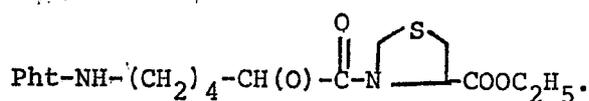
EJEMPLO 725

Síntesis de 2-[(1-carboxi)propiloxi]-5-aminohexanoil-L-tio-  
prolina

10

Se disuelven 5 milimoles del compuesto Pht-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
CH(OH)-COOH en acetato de etilo y se enfría a 0°C en un baño  
de hielo y acetona. Se añaden 5 milimoles de DCC en acetato  
de etilo y después 5 milimoles del éster etílico de L-tio-  
prolina en acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita du-  
rante la noche a 4°C. Se trata la mezcla de reacción por adi-  
ción de acetato de etilo y filtración. El filtrado se lava  
15 con una solución saturada de NaCl, bicarbonato sódico 0,1N y  
finalmente NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre sul-  
fato magnésico anhidro y el disolvente se separa en un evapo-  
rador giratorio para dar un producto de fórmula:

20



25

Se agregan 5 milimoles del éster etílico del ácido 2-  
Br-butírico más un equivalente de sodio para obtener el éter.  
El grupo Pht se separa por hidrazinólisis. Los ésteres etíli-  
cos se separan por saponificación con NaOH y se forma el áci-  
do libre por acidulación con HCl. El producto del título se  
obtiene por evaporación del disolvente o cristalización segui-  
da de filtración o decantación.

30

EJEMPLO 726

Síntesis de 3-N-(1-carboxi-2-feniletil)-aminopropanoil-L-5-  
ceto-prolina

Se disuelven 60 milimoles de ácido 3-N-(benciloxicar-  
bonil)aminopropanoico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ . Se agregan 20 milimo-  
les de N-hidroxisuccinimida y después se añaden gota a gota  
a esta mezcla 20 milimoles de DCC. La mezcla de reacción se  
agita durante 30 minutos a  $0^\circ\text{C}$  y después durante la noche a  
 $4^\circ\text{C}$ . La dicitclohexilurea cristalina se separa por filtración.  
El disolvente se separa del filtrado a presión reducida. El  
producto resultante se disuelve en THF frío y la solución se  
agrega después sobre una solución enfriada de 20 milimoles de  
ácido L-glutámico y 40 milimoles de bicarbonato sódico en  
THF/agua. La mezcla de reacción se agita durante la noche a  
la temperatura ambiente y después el THF se separa en un  
evaporador giratorio. El residuo glutámico se cicla para dar  
el resto L-5-ceto-prolina de acuerdo con Gibian, H. y Klieger  
E., Justus Liebig's Ann. Chemie 640, 145 (1961). El grupo ben-  
ciloxicarbonilo se separa por tratamiento por hidrogenólisis.

Una solución de 40 milimoles de este producto y 200 mi-  
limoles del éster t-butílico del ácido 2-ceto-3-fenilpropa-  
noico en etanol se agita con tamices moleculares pulverizados  
a la temperatura ambiente durante media hora. Se agrega len-  
tamente, a lo largo de 6 horas, una solución de 40 milimoles  
de cianoborohidruro sódico en etanol. Se filtra la mezcla de  
reacción y el éster t-butílico se elimina por tratamiento con  
TFA en anisol. Se obtiene el producto del título después de  
separar el disolvente en un evaporador giratorio.

1

EJEMPLO 727

Síntesis de N-{2-(1-carboxietiltio)propanoil}-L-3-hidroxi-  
prolina

5

10

15

20

25

30

A través de 200 milimoles de ácido 2-bromopropiónico disueltos en 350 ml de diclorometano seco más 2 ml de ácido sulfúrico concentrado se hace pasar una corriente de 2-metilpropeno a la temperatura ambiente, durante hora y media y la vasija se mantiene herméticamente cerrada durante la noche para formar el éster t-butílico. El volumen del disolvente se reduce en dos tercios a presión reducida. La solución residual se diluye con éter etílico y la fase orgánica se lava después sucesivamente con bicarbonato sódico 1N y cloruro sódico saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra la solución y el disolvente se separa a presión reducida. Después el éster t-butílico se purifica por destilación a vacío. Se hacen reaccionar 10 milimoles del producto con 10 milimoles de ácido tioláctico en una mezcla de etanol y agua que contiene carbonato potásico. Se agita la mezcla hasta que la reacción es completa, a juzgar por cromatografía en capa fina. El disolvente se separa en un evaporador giratorio. El residuo se disuelve en agua y se lava con éter etílico. Se agregan a la solución acuosa 25 ml de éter etílico y 5 ml de acetato de etilo. La mezcla se enfría en un baño de hielo y después se acidula con HCl concentrado. Se separa la fase orgánica y se lava dos veces con una solución saturada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. A continuación se separa el disolvente en un evaporador giratorio. Se disuelven 5 milimoles del producto y 5 milimoles de N-hidroxisuccinimida en una mezcla 7:2 en volumen de cloruro de metileno y dimetilformami-

1 da y se enfría a  $-4^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo y acetona. Se agre-  
gan gota a gota 5 milimoles de DCC en diclorometano y la mez-  
cla se agita a  $-4^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y a  $+4^{\circ}\text{C}$  durante la  
5 noche. La dicitclohexilurea cristalina se separa por filtra-  
ción y el disolvente se separa del filtrado a presión reduci-  
da. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava has-  
ta neutralidad y se recupera del disolvente. El producto re-  
sultante se disuelve en THF y agua (1:1) a la temperatura  
ambiente y después esta solución se agrega gota a gota sobre  
10 5 milimoles de L-3-hidroxiprolina y 5 milimoles de bicarbo-  
nato sódico en THF/agua (1:1), que se ha preparado disolvien-  
do la L-3-hidroxiprolina en THF, agregado gota a gota, segui-  
do de la adición de agua y bicarbonato sódico. La mezcla de  
reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente  
15 y después el THF se separa en un evaporador giratorio. El és-  
ter t-butílico se elimina por tratamiento con TFA en anisol  
para dar el producto del título.

EJEMPLO 728

Síntesis de N-(2-mercaptoisopropil)-L-alanil-L-prolina

20 Se copulan 60 milimoles de ácido pirúvico con 60 mili-  
moles del éster t-butílico de L-prolina, empleando 60 mili-  
moles de DCC como se ha descrito en el Ejemplo 722, para dar  
el éster etílico de N-piruvoil-L-prolina. Se hacen reaccio-  
nar 40 milimoles de este producto con 200 milimoles de 2-amino-  
25 no-1-propanol en etanol, agitando en presencia de tamices mo-  
leculares a la temperatura ambiente. Después se añade lenta-  
mente una solución de 40 milimoles de cianoborohidruro sódico  
en etanol, a lo largo de 6 horas. Se filtra la mezcla de  
reacción y el disolvente se separa en un evaporador girato-  
30 rió. El producto se purifica por cromatografía de reparto

1 (Sephadex G-25) eluyendo con butanol/ácido acético/agua  
4:1:5. Se convierten 20 milimoles de este producto en el co-  
rrespondiente compuesto mercapto en la forma descrita en el  
Ejemplo 723. El éster etílico se elimina por saponificación  
5 para dar el producto del título.

EJEMPLO 729

Síntesis de 2-[1-carboxi-2-feniletoksi]-propanoil-L-prolina

C  
10 Se hacen reaccionar 5 milimoles del éster etílico del  
ácido 2-hidroxi-3-fenilpropanoico y 5 milimoles del éster  
t-butílico del ácido 2-bromopropanoico en presencia de un  
equivalente de sodio para formar el producto éster t-butíli-  
co del ácido 2-[(1-etoxicarbonil-2-fenil)etoksi]propanoico.  
El éster t-butílico se separa por tratamiento con TFA en  
anisol. Se disuelven 5 milimoles del producto resultante en  
15 DMF y se hacen reaccionar con 5 milimoles de L-prolina en  
presencia de 5 milimoles de DCC, como se ha descrito en el  
Ejemplo 725. El éster etílico se separa por saponificación  
con KOH etanólico y el ácido se forma por acidulación con  
HCl, obteniéndose el producto del título.

EJEMPLO 730

N-[2-(Tetrahidro-5-metil-2-furanon-3-tio)propanoil]-L-prolina

C  
25 Una solución de 1,52 ml (0,011 moles) de carbonato po-  
tásico anhidro en 3 ml de agua se agrega gota a gota a una  
solución de 1,88 g (0,0105 moles) de  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -valerolactona  
y 1,06 g (0,01 moles) de ácido tioláctico en 3 ml de alcohol  
absoluto, mientras se agita y se enfría en un baño de hielo  
y acetona. El baño refrigerante se retira 5 minutos después  
de terminada la adición de la solución de bicarbonato. La mez-  
cla se agita a la temperatura ambiente durante la noche y se  
30 agregan 20 ml de agua. Después se lava tres veces con éter

1 dietílico, se enfría en un baño de hielo, se acidula con  
1,0 ml de HCl concentrado y se extrae tres veces con 10 ml  
de éter dietílico. La fase orgánica combinada se lava tres  
veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico,  
5 se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El di-  
solvente se separa en un evaporador giratorio. El producto  
es un residuo oleoso amarillo pálido, con un rendimiento de  
1,77 g.

10 Por análisis infrarrojo en cloroformo, presenta una  
intensa y ancha banda de carbonilo del grupo COOH a  $1720\text{ cm}^{-1}$   
una banda muy intensa y definida de carbonilo, característica  
de la lactona, a  $1768\text{ cm}^{-1}$ , una banda del éster de la lacto-  
na intensa y definida a  $1178\text{ cm}^{-1}$  y también se produce absor-  
ción entre  $2300$  y  $2800\text{ cm}^{-1}$ .

15 El producto crudo se disuelve en 4 ml de dicloroetano,  
enfriando en un baño de hielo y acetona. Se agregan 0,997 g  
(0,0087 moles) de hidroxisuccinimida en 2 ml de dimetilfor-  
mamida con continuo enfriamiento, seguido de la adición de  
1,969 g (0,0087 moles y un exceso del 10 %) de dicitclohe-  
20 xilcarbodiimida disuelta en 4 ml de dicloroetano. La mezcla  
se agita en el baño de hielo y acetona durante 30 minutos y  
después se agita a  $4^{\circ}\text{C}$  durante la noche. Se separan por fil-  
tración 1,78 g de dicitclohexilurea y se lavan con 20 ml de  
acetato de etilo y 10 ml de éter dietílico. La fase orgáni-  
25 ca residual se lava dos veces con bicarbonato sódico 1N y dos  
veces con cloruro sódico saturado, se seca sobre sulfato mag-  
nésico anhidro y se filtra. Después el disolvente se separa  
bajo alto vacío para dar 2,62 g de un residuo oleoso pálido.

30 Se agregan 450 mg (1,5 milimoles) del residuo oleoso  
crudo en 1 ml de dioxano a una solución de 1,72 mg (0,55 mi-

1 limoles) de L-prolina y 146 mg (1,5 milimoles) de bicarbonato  
sódico en 1 ml de agua y la mezcla se agita a la temperatura  
ambiente durante 30 minutos. Después se agregan 0,5 ml  
de dioxano y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-  
5 rante la noche. Como la reacción entonces no es completa, se  
añaden 2 ml de dioxano y 1 ml de agua y la mezcla se agita  
durante 24 horas más. Después se agregan 10 ml de agua y  
1 ml de bicarbonato sódico 1N y la mezcla se extrae cuatro  
veces con 2 ml de éter dietílico. Después se añaden 10 ml  
10 de acetato de etilo y la mezcla se enfría en un baño de hie-  
lo y se acidula con HCl concentrado hasta pH 2. La fase acuosa  
se extrae tres veces con 5 ml de agua y las fases orgánicas  
combinadas se lavan tres veces con 1 ml de agua y dos veces  
15 con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se  
seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y el disolvente  
se separa bajo alto vacío dando 313 mg de un residuo  
oleoso espeso. Después de purificar por cromatografía en columna  
de Sephadex LH-20 (1,2 x 97,5 cm) y volver a purificar  
20 en el mismo sistema, se determina el espectro infrarrojo  
del producto disuelto en cloroformo. Conserva la intensa y  
definida banda del éster de la lactona a  $1181\text{ cm}^{-1}$ , presenta  
una nueva banda intensa y definida del carbonilo amídico a  
 $1640\text{ cm}^{-1}$ , la banda del carbonilo del grupo carboxilo aparece  
25 como un hombro a  $1722\text{ cm}^{-1}$ , aparece una banda muy intensa  
y definida del carbonilo de la lactona a  $1760\text{ cm}^{-1}$  y se  
observa absorción del COOH entre  $2400$  y  $2800\text{ cm}^{-1}$ . El producto  
también se somete a electroforesis en papel a pH 2 y  
5 y a cromatografía en capa fina en cuatro sistemas.

30

1

EJEMPLO 731

N-(2-(1-Carboxi-3-hidroxi-butiltio)propanoil-L-prolina

5

Se ponen en contacto 0,5 milimoles del producto del Ejemplo 730 con un exceso molar (0,8 milimoles) de KOH etanólico, durante 3 horas. El etanol se separa en un evaporador giratorio, se agregan 5 ml de acetato de etilo y 1 ml de agua y se enfría la mezcla. Después se acidula con HCl concentrado a pH 2, se lava dos veces con agua y tres veces con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Después se separa el disolvente en un evaporador giratorio y el producto se somete a cromatografía en capa fina.

10

EJEMPLO 732

N-2-(1-Carboxi-3-acetiloxibutiltio)propanoil-L-prolina

15

Se disuelven 0,5 milimoles del producto del Ejemplo 731 en 1 ml de piridina y se hace reaccionar con 0,75 milimoles de anhídrido acético. El final de la reacción se determina por cromatografía en capa fina.

20

EJEMPLO 733

Síntesis de N-[(1-carboxi-2-benciloxi)etil]-alanil-L-prolina

25

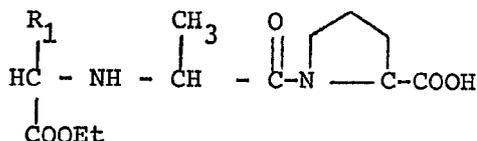
Se hacen reaccionar 50 milimoles de N-piruvoil-L-prolina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 728) con 10 milimoles del éster etílico de la O-bencil-serina en etanol, agitando en presencia de tamices moleculares a la temperatura ambiente. Se agrega lentamente, a lo largo de 5 horas, una solución de 10 milimoles de cianoborohidruro sódico. Se filtra la mezcla de reacción y el disolvente se separa del filtrado en un evaporador giratorio. El producto se purifica por técnicas convencionales de cromatografía en columna. El grupo éster etílico se separa por saponificación para dar el

30

1 compuesto del título.

EJEMPLO 734 a 751

5 Sustituyendo el éster etílico de la O-bencil-serina en el Ejemplo 733 por el éster etílico de cada uno de los reactivos indicados en la siguiente tabla, se forma una serie de análogos de fórmula general:



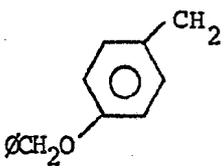
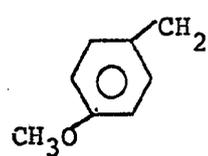
10 donde R<sub>1</sub> es el indicado en la tabla. En cada caso, el éster etílico se convierte en el ácido libre, si se desea, por saponificación.

TABLA

Ej. n°	Reactivo	R <sub>1</sub>
735	éster etílico de O-metil-serina	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> O
736	éster etílico de O-etil-serina	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
20 737	éster etílico de O-t-butil-serina	$  \begin{array}{c}  CH_3 \\    \\  CH_3 - C - OCH_2 - \\    \\  CH_3  \end{array}  $
738	éster etílico de N-δ-Boc-ornitina	$  \begin{array}{c}  H \\    \\  Boc - N - (CH_2)_3 -  \end{array}  $
25 739	éster etílico de N-ε-Boc-lisina	$  \begin{array}{c}  H \\    \\  Boc - N - (CH_2)_4 -  \end{array}  $
740	éster etílico de N-ε-Cbo-lisina	$  \begin{array}{c}  H \\    \\  Cbo - N - (CH_2)_4 -  \end{array}  $

30

1

Ej. n°	Reactivo	R <sub>1</sub>
741	éster etílico de O-bencil-treonina	$\begin{array}{c} \text{OCH}_2\emptyset \\   \\ \text{CH}_3\text{-CH-} \end{array}$
742	éster etílico de O-etil-treonina	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3\text{-CH-} \end{array}$
743	éster etílico de O-t-butil-treonina	$\begin{array}{c} \text{O-C-(CH}_3)_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{-CH-} \end{array}$
744	éster etílico de O-bencil-tirosina	
745	éster etílico de O-metil-tirosina	
746	éster etílico de O-etil-tirosina	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}\emptyset\text{CH}_2\text{-}$
747	éster etílico de O-t-butil-tirosina	$(\text{CH}_3)_3\text{C-O-}\emptyset\text{CH}_2\text{-}$
748	éster etílico de S-bencil-cisteína	$\emptyset\text{CH}_2\text{S-CH}_2\text{-}$
749	éster etílico de S-metil-cisteína	$\text{CH}_3\text{S-CH}_2\text{-}$
750	éster etílico de S-etil-cisteína	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$
751	éster etílico de S-acetil-penicilamina	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{-C-} \\   \\ \text{S-C-CH}_3 \\    \\ \text{O} \end{array}$

5

10

15

20

25

30

1

EJEMPLO 752

Los productos de los Ejemplos 733 y 737 se convierten por tratamiento con HF anhidro, en presencia de anisol, de manera que  $R_1$  en la fórmula del Ejemplo 734 se convierte en  $HOCH_2$ .

5

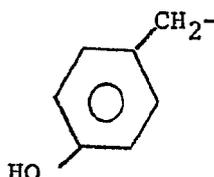
Siguiendo el mismo tratamiento, el producto del Ejemplo 738 se convierte de manera que el grupo  $R_1$  es  $NH_2(CH_2)_3^-$ , los productos de los Ejemplos 742 y 743 se convierten en un producto donde  $R_1$  es  $CH_3-CH-$  y los productos de los Ejemplos

10



744 y 745 se convierten en un producto donde  $R_1$  es

15



EJEMPLO 753

Síntesis de N-[(1,3-dicarboxi)propil]-alanil-prolina

20

Una solución de 50 milimoles del éster dietílico del ácido  $\alpha$ -cetoglutarico y 10 milimoles de L-Ala-L-Pro en etanol se agita con tamices moleculares pulverizados, a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade lentamente, a lo largo de las 5 horas siguientes, una solución de 10 milimoles de cianoborohidruro sódico en etanol. Se filtra la mezcla y el disolvente se separa del filtrado en un evaporador giratorio. El residuo se disuelve en ácido acético al 60 % y la solución se extrae dos veces con acetato de etilo. El disolvente de la fase acuosa se separa por liofilización. El producto se obtiene por cromatografía de reparto en columna {butanol/ácido acético/agua (4:1:5 en volumen)}. El compuesto del

25

30

1 título se obtiene eliminando los grupos protectores ésteres  
etélicos por saponificación.

EJEMPLO 754

Síntesis de N-{2-(1,2-dicarboxietiltio)butil}-4-ceto-L-pro-  
5 lina

Se agregan gota a gota a lo largo de 30 minutos, inde-  
pendientemente, 10 milimoles del cloruro de ácido 2-bromobu-  
tírico y 10 milimoles de NaOH 2M a una solución de 10 mili-  
moles de L-4-ceto-prolina en NaOH 1M, todas ellas a 0°C.

10 La mezcla de reacción se agita después a la temperatura am-  
biente durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla a 0°C y después  
se acidula con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado frío a pH 2. La mezcla se  
extrae cuatro veces con acetato de etilo. Se reúnen los ex-  
tractos en acetato de etilo y la solución resultante se ex-  
15 trae con 10 milimoles de bicarbonato sódico en agua. La fase  
acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo y después  
se acidula con HCl concentrado en presencia de acetato de  
etilo limpio. La solución orgánica se lava con NaCl saturado  
y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después  
20 de filtrar, se separa el disolvente bajo alto vacío. El re-  
siduo se disuelve en etanol y se agrega a una solución de  
7 milimoles de ácido 2-mercaptosuccínico en etóxido sódico  
como base, todo ello a 0°C. La mezcla se agita en atmósfera  
de nitrógeno durante 10 minutos a 0°C y después a la tempera-  
25 tura ambiente durante la noche. El disolvente se separa en  
un evaporador giratorio. El residuo se disuelve en agua y  
la solución se extrae con éter dietílico. La solución acuosa  
se acidula a pH 2 con HCl concentrado y el producto se extrae  
en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava con  
30 NaCl saturado y después se seca sobre sulfato magnésico an-

1 hidro. Después de filtrar, se separa el disolvente a presión  
reducida. El compuesto del título se obtiene por cromatogra-  
2 fía de reparto en columna (Sephadex G-25, equilibrada y desa-  
rrollada con butanol/ácido acético/agua 4:1:5).

5

EJEMPLO 755

Síntesis del tioácido de N-((1-carboxi-2-fenil)etil)-alanil-

L-prolina

Se copulan 40 milimoles del éster tiofenílico de proli-  
na con 40 milimoles de ácido pirúvico, empleando el procedi-  
10 miento de copulación con DCC de los Ejemplos 722 y 724, para  
dar el éster tiofenílico de N-piruvoil-L-prolina. Se agitan  
5 milimoles de L-fenilalanina y 20 milimoles del éster tiofe-  
nílico de N-piruvoil-L-prolina en etanol con tamices molecu-  
lares a la temperatura ambiente, durante 30 minutos. Se agre-  
15 gan lentamente, a lo largo de 6 horas, 5 milimoles de ciano-  
borohidruro sódico. Los tamices moleculares se separan por  
filtración y el disolvente se separa del filtrado a presión  
reducida. El grupo benzóilo del éster tiofenílico se separa  
con NaSH en etanol, en atmósfera de nitrógeno, para dar el  
20 compuesto del título.

EJEMPLO 756

Síntesis de N-(1-amido-isopropil)-alanil-L-prolina

Se prepara N-piruvoil-L-prolina por el método de copu-  
lación con DCC de los Ejemplos 722 y 724. Se agitan 5 milimo-  
25 les de leucinamida y 25 milimoles de N-piruvoil-L-prolina en  
etanol con tamices moleculares durante 30 minutos y después  
se añaden lentamente, a lo largo de 6 horas, 5 milimoles de  
cianoborohidruro sódico en etanol. Después de filtrar, el  
disolvente se separa del filtrado a presión reducida. El com-  
30 puesto del título se obtiene por cromatografía sobre LH-20

1 equilibrado y desarrollado con butanol al 6 %.

EJEMPLO 757

Síntesis de N-(1-carboxi-2-fenil)etil}-alanil-L-prolinamida

5 Se prepara N-piruvoil-L-prolina por copulación de 20 milimoles de ácido pirúvico y 20 milimoles de L-prolinamida esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 722. Se agitan 5 milimoles de L-fenilalanina y 20 milimoles de N-piruvoil-L-prolinamida en tetrahidrofurano con tamices moleculares durante 30 minutos y después se añaden lentamente, a lo  
10 largo de 6 horas, 5 milimoles de cianoborohidruro sódico. Después de filtrar, el disolvente se separa del filtrado. El éster etílico se elimina por saponificación para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 758

15 Síntesis de N-(2-(1-carboxi-2-feniletiltio)-3-benciloxipropanoil)-L-prolina

La O-bencil-serina se convierte en ácido 2-bromo-3-benciloxipropanoico mediante la técnica de bromación descrita por Testa y col. (Helv.Chim.Acta 46, 766, 1963).  
20

Este compuesto se convierte en su éster N-hidroxisuccinimídico por el método del Ejemplo 724 y se copula al éster t-butílico de L-prolina también por el método del Ejemplo 724. Este método no funciona con la deshidroprolina.

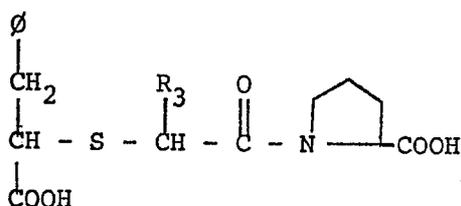
25 El producto resultante se hace reaccionar después con ácido 2-mercapto-3-fenilpropanoico, esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 724. El éster t-butílico se separa por tratamiento con ácido trifluoracético en presencia de anisol para dar el compuesto del título.

1

EJEMPLOS 759-763

Empleando una de las sustancias reacciones de la siguiente tabla en lugar de O-bencil-serina en el Ejemplo 758, se obtiene una serie de análogos donde R<sub>3</sub> es:

5



10

TABLA

<u>Ej.</u>	<u>Reactivo</u>	<u>R<sub>3</sub></u>
759	O-metil-serina	CH <sub>3</sub> O-CH <sub>2</sub> -
760	O-etil-serina	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-CH <sub>2</sub> -
761	O-bencil-treonina	∅CH <sub>2</sub> OCH-   CH <sub>3</sub>
762	O-metil-treonina	CH <sub>3</sub> O-CH-   CH <sub>3</sub>
763	O-etil-treonina	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-CH-   CH <sub>3</sub>

15

20

EJEMPLO 764

Los compuestos sintetizados en cada uno de los Ejemplos 758 y 761 se convierten, por tratamiento con HF anhidro en presencia de anisol, en compuestos donde R<sub>3</sub> es respectivamente HOCH<sub>2</sub>- o HOCH-

25



EJEMPLO 765

Siguiendo los métodos descritos en la patente estadounidense n° 4.204.991, los compuestos a base de serina de los Ejemplos 759 y 760 se convierten en los correspondientes análogos de deshidro-alanina y los compuestos a base de

30

1 treonina de los Ejemplos 761 a 763 se convierten en los correspondientes análogos de ácido 2,3- o 3,4-deshidro-butanoico.

EJEMPLO 766

5 Haciendo reaccionar los 2-bromo-derivados producidos en la segunda etapa de cada uno de los Ejemplos 758 a 763 inclusive con el éster etílico del ácido 2-hidroxi-3-fenilpropanoico, en presencia de un equivalente de sodio, se forman los análogos de los compuestos de cada uno de los Ejemplos 758 a 763 en los que la unión tioéter ha sido sustituida por un oxígeno etéreo.

EJEMPLO 767

Síntesis de N-(1-etoxicarbonil)-L-alanil-L-prolina

15 Se hacen reaccionar 50 milimoles de N-piruvoil-L-prolina (preparada como en el Ejemplo ) con 10 milimoles del éster etílico de alanina y después con 10 milimoles de cianoborohidruro sódico, siguiendo el método del Ejemplo 733. El producto se recupera y purifica como se ha descrito en el Ejemplo 733.

EJEMPLO 768

20 La potencia inhibidora de varios compuestos in vitro se midió mediante el siguiente ensayo. Los valores de  $I_{50}$  se encuentran en la Tabla I. Se ensayó ACE de plasma humano en tampón Hepes 0,05M, pH 8,0, conteniendo NaCl 0,1M y  $Na_2SO_4$  0,75M. El substrato empleado era hipuril-His-Leu a una concentración final de  $1 \times 10^{-4} M$  ( $K_m = 2 \times 10^{-4} M$ ), junto con alrededor de 130.000 cpm/50  $\mu l$  de  $\{^3H\}$ hipuril-His-Leu (25 Ci/milimol). El enzima se diluyó en el tampón anterior de manera que 40  $\mu l$  del enzima tamponado eran capaces de hidrolizar el 13 % del substrato en un periodo de incubación de 25 30 15 minutos a 37°C. Para iniciar el ensayo, se preincubaron

1 durante 2 minutos a 37°C 40  $\mu$ l de enzima y 10  $\mu$ l de tampón  
o de inhibidor disuelto en tampón. Después se agregaron 50  $\mu$ l  
del substrato para iniciar la reacción y la solución se incu-  
5 se agregó 1 ml de HCl 0,1M y a continuación 1 ml de acetato  
de etilo. La mezcla se agitó en un mezclador giratorio y se  
centrifugó brevemente para separar las fases.

10 Una parte alícuota de 500  $\mu$ l de la capa de acetato de  
etilo se pasó a un vial de centelleo líquido conteniendo 10  
ml de Riafluor, marca registrada de la New England Nuclear  
Corporation, Boston, Massachusetts. Para determinar los valo-  
res de  $I_{50}$ , la actividad del enzima en presencia del inhibi-  
15 dor a una serie de concentraciones diferentes se comparó con  
la actividad en ausencia de inhibidor. El valor de  $I_{50}$  se  
obtiene de un gráfico de logaritmo de la concentración de  
inhibidor en función del porcentaje de inhibición;  $I_{50}$  es  
la concentración de inhibidor necesaria para reducir la acti-  
vidad enzimática en un 50 %.

20 TABLA I

20	<u>Compuesto</u>	<u><math>I_{50}</math></u>
	N-{3-(1-carboxietiltio)-2-D-metil- propanoil}-L-prolina	1,5 x 10 <sup>-6</sup> M
	N-{2-(1-carboxi-3-hidroxi-butil- tio)propanoil}-L-prolina	3 x 10 <sup>-8</sup> M
25	N-{2-(tetrahidro-5-metil-2-furanon- 3-tio)propanoil}-L-prolina	1,3 x 10 <sup>-7</sup> M
	N-(1-carboxietil)-L-alanil-L-prolina	8 x 10 <sup>-9</sup> M (compuesto conocido)
	N-(1-etoxicarboniletal)-L-alanil-L- prolina	6 x 10 <sup>-8</sup> M
30	N- 2-(1-carboxietiltio)propanoil -L- prolina	4 x 10 <sup>-7</sup> M

1

EJEMPLO 769

Eficacia intravenosa de la N-{3-(1-carboxietiltio)-2-D-metil-  
propanoil}-L-prolina

5

Unas ratas con un peso corporal de 190-290 g se mantuvieron en ayunas durante la noche y después se anestesiaron con 50-60 mg/kg de pentobarbital por vía intraperitoneal. Se realizó una traqueotomía y los animales se ventilaron mecánicamente. Se insertó una cánula en la vena femoral para la inyección de angiotensina I y una segunda cánula en una arteria carótida común para la medida directa de la presión sanguínea arterial. Se inyectaron 1000 unidades de heparina a través de la vena femoral para evitar la coagulación. La presión sanguínea se midió con un transductor de presión conectado a un polígrafo. Las ratas fueron inyectadas con 400 ng/ml de angiotensina I en 20 µl de NaCl al 0,9 %; una cantidad de angiotensina I suficiente para elevar la presión arterial sanguínea media en 40 mm Hg aproximadamente. Después de haber establecido la respuesta de una rata dada a la angiotensina I, se administró por vía intravenosa el compuesto a ensayar a razón de 20 µmoles/kg (fármaco disuelto en 0,15 ml de agua más 10 ml de bicarbonato sódico 1N). A intervalos cronometrados, se determinaron los efectos de 400 ng/kg de angiotensina I sobre la presión arterial sanguínea media. Los resultados fueron los siguientes:

10

15

20

25

30

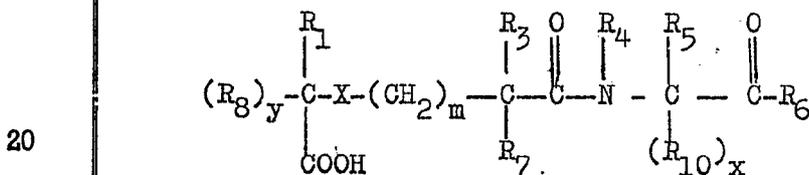
<u>Tiempo después de la administra ción IV (minutos)</u>	<u>Respuesta de la presión sanguínea a 400 ng/kg de angiotensina I ..... (% de control) .....</u>
-5	100 % (40 mm Hg)
+2	67,5
8	62,5
15	37,5
21	37,5

1 Aunque la invención ha sido descrita en relación con  
realizaciones específicas de la misma, se sobreentiende que  
es susceptible de otras modificaciones y esta memoria pre-  
tende cubrir todas las variaciones, usos o adaptaciones de  
5 la invención que en general sigan los principios de la mis-  
ma e incluye las desviaciones comprendidas dentro del ámbi-  
to de la práctica conocida o habitual en el campo al que  
pertenece la invención, que puedan ser aplicadas a las ca-  
racterísticas esenciales aquí descritas y que están compren-  
10 didas dentro del ámbito de las reivindicaciones del apén-  
dice.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento para la preparación de deri-  
vados de aminoácidos útiles como agentes antihipertensores  
de fórmula:



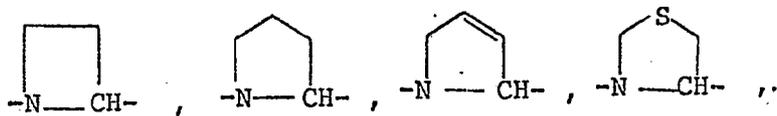
donde  $x$  e  $y$  son 0 o 1; X puede ser S, O o N-R<sub>9</sub> puede ser  
-H o -CH<sub>3</sub>; m es 0 o 1 y R<sub>10</sub> es H, CH<sub>3</sub>, F, Cl o Br;

25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> unidos forman un anillo con los átomos de  
nitrógeno y de carbono a los que están respectivamente enla

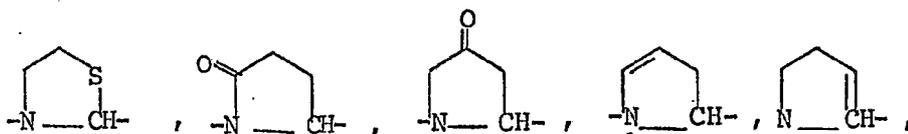
30

1 zados, cuyo anillo presenta una de las siguientes estructuras:

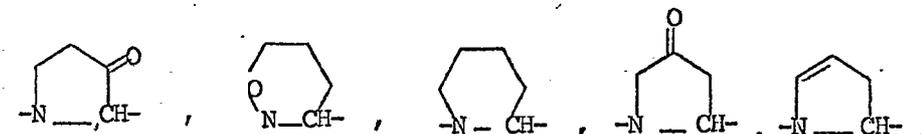
5



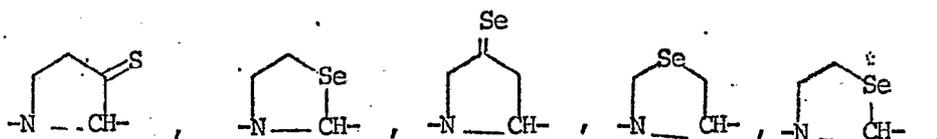
10



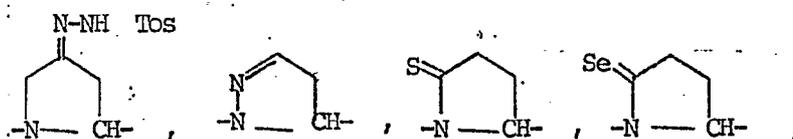
15



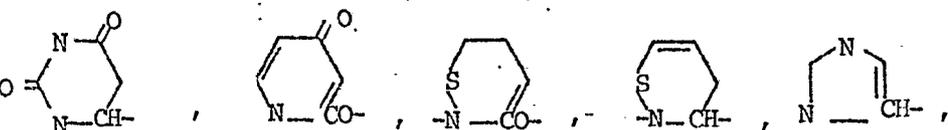
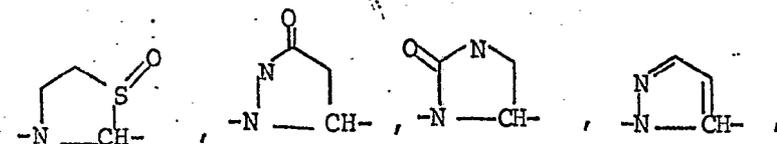
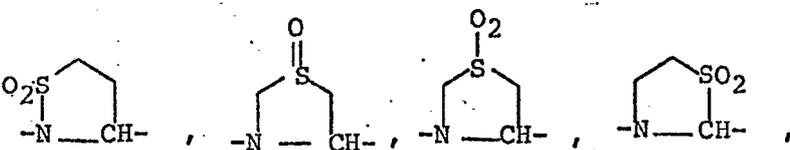
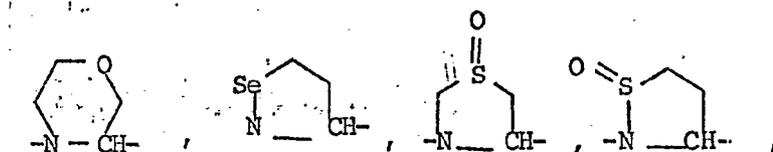
20



25



30



1 sobrentendiéndose que cualquiera de estas estructuras puede

estar monosustituída con -OH, -OCH<sub>3</sub>, F, -O-, -OCH<sub>2</sub>-

5  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-OY} \end{array}$ , Cl, Br, I, fenilo, hidroxifenilo, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -S-

-SCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, propilo, guanidi-

no, nitroguanidino o tioguanidino y que los anillos de 5 o 6

miembros pueden estar disustituídos con -OH, F, Cl, Br, I,

10 OCH<sub>3</sub> o cualquier combinación de dos de estos sustituyentes;

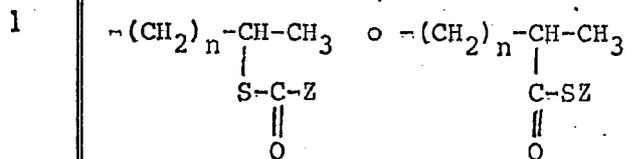
R<sub>6</sub> es NH<sub>2</sub>, -OM o -SM, donde M puede ser H, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o cualquier otro radical éster hidrolizable bajo las condiciones de los mamíferos in vitro a un grupo -OH, o un anión iónicamente combinado de una sal no tóxica fisiológicamente aceptable;

15 R<sub>7</sub> es Hg - CH<sub>3</sub>, halometilo, hidroximetilo, aminometilo o mercaptometilo;

20 R<sub>8</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, amino, halometilo, hidroximetilo, aminometilo, dihalometilo, trihalometilo, mercaptometilo, metoximetilo, metiltiometilo, metoxycarbonilmetilo, cianometilo, bencilo, acetoximetilo, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-, isobutilo, mercaptoalquilo de 2 o 3 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 o 3 átomos de carbono, etilo, acetiltioetilo, benzamido, acetamido, ftaloilaminoalquileno donde el grupo alquileno contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilisoalquileno donde el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo isoalquileno contiene de 3 a 5 átomos de carbono, benzoilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamido de 1 a 6 átomos de carbono, fenilamino o alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono.

30





donde n y Z tienen el mismo significado que antes;

5

(xi)  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{D}}{\text{CH}}-$  o  $\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{D}}{\text{CH}}-$ , donde n es un número de 0 a 4 y D es fenilo, tienilo o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

10

(xii)  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , hidroxifenil- $(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  o p-mercaptofenil- $(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , donde n tiene el significado dado anteriormente;

(xiii) p-mercaptofenil- $(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$  o p-hidroxifenil- $(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$ , donde el anillo fenílico contiene uno o dos sustituyentes nitro o amino y n tiene el significado dado anteriormente;

15

(xiv)  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}$  o  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{SH}}{\underset{|}{\text{CH}}}$ , donde n tiene el significado dado anteriormente;

20

(xv)  $\text{NH}_2$ -alquileo o  $\text{NO}_2$ -alquileo conteniendo un sustituyente hidroxilo o mercapto y de 1 a 6 átomos de carbono;

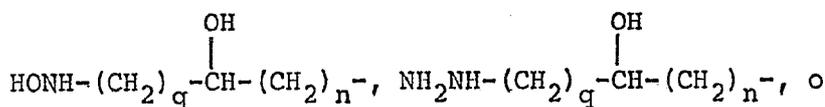
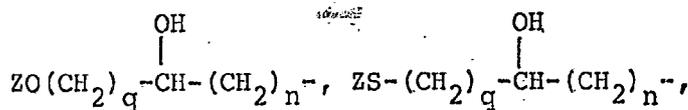
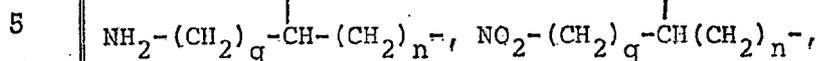
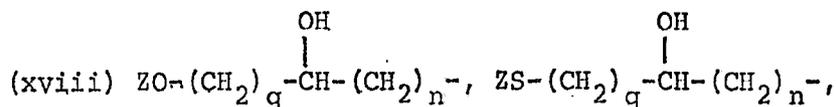
(xvi) hidroxifenoxibencilo o mercaptofenoxibencilo;

25

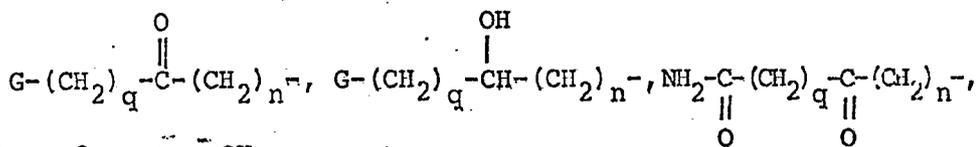
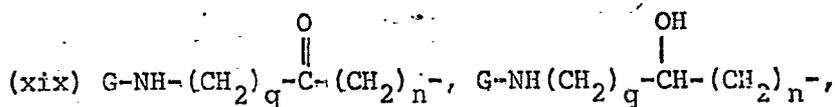
(xvii)  $\text{ZO}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{ZS}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{NO}_2(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{HONH}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{NH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{ZO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_n-$ ,  $\text{ZS}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_n-$  o  $\text{NH}_2\text{CN}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-$ , donde q es un número de 1 a 5 y Z y n tienen los significados dados an-

30

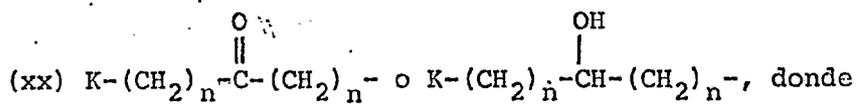
1 teriormente;



$\text{NH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{(CH}_2)_n-$ , donde Z, q y n tienen todos ellos el significado dado anteriormente;



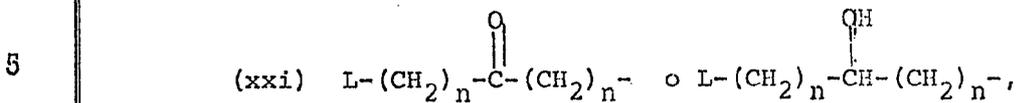
20  $\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_q-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{(CH}_2)_n-$ , donde G es un grupo alcacilo o alcaciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo benzóilo o benzóiloxi, un grupo fenilalcacilo o fenilalcaciloxi donde el grupo alcacilo o alcaciloxi contiene de 2 a 6 átomos de carbono y q y n tienen el significado dado anteriormente;



n tiene el significado dado anteriormente y K está seleccionado entre carboxifenilo, aminofenilo, nitrofenilo, halofenilo, hidroxifenilo, alquiltiofenilo, alquilfenilo, mercaptofenilo, cianofenilo, mercaptocarbonilfenilo, alquilcarbonilfenilo, alquilcarboniloxifenilo, hidrazinofenilo, ureidofe-

30

1 nilo, alquilcarbonilaminofenilo, alquilcarboniltiofenilo,  
alquinoxifenilo e hidroxiaminofenilo, donde todos los grupos  
alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono;



donde n tiene el significado dado anteriormente y L está se-  
leccionado entre grupos cicloalquilo de 3 a 7 átomos de car-  
bono que pueden estar no sustituidos o sustituidos con hasta  
dos grupos seleccionados entre carboxi, amino, nitro, halo,  
10 hidroxii, mercapto, mercaptocarbonilo, hidroxiamino, alquilo,  
alquilcarbonilo, alquilcarboniloxii, alquiltio, alquilcarbo-  
nilamino, alquilcarboniltio, ciano, hidrazino, ureido y al-  
quiloxi, donde todos los grupos alquilo contienen de 1 a 6 áto-  
mos de carbono;

15 (xxii) guanidinoalquileo, tioguanidinoalquileo o  
nitroguanidinoalquileo, donde los grupos alquileo contie-  
nen de 1 a 6 átomos de carbono;

20 (xxiii) grupos arilo sustituidos en el anillo, donde  
los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden  
ser hasta cinco por anillo de cualquiera de los siguientes:  
-NH<sub>2</sub>, -OZ, -SZ, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOZ, -COSZ, -CONH<sub>2</sub>,  
-NHNH<sub>2</sub>, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxii, alquil-  
carbonilamino, haloalquilo, dihaloalquilo, trihalometilo,  
25 hidroxiamino, alquilcarboniltio, fenoxii y benciloxii, donde  
los grupos alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono y  
Z tiene el significado dado anteriormente;

(xxiv) amidoalquileo o alquilcarbonil-aminoalquileo  
no donde los grupos alquilo y alquileo contienen de 1 a 6  
átomos de carbono;

30 (xxv) hidroxiaminoalquileo de 1 a 6 átomos de car-

1 bono;

(xxvi) vinilo y vinilo sustituido, donde los sustituyentes pueden ser alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo;

5 (xxvii) grupos heterocíclicos no sustituidos, seleccionados entre fenotiazinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinolinilo, imidazolilo, piridilo, timinilo, benzotiazinilo, benzotiazinilo, indolilo, tienilo, purinilo, piperidinilo, morfolinilo, azaindolilo, pirazinilo, pirimidilo, piperonilo, piperazinilo, piranilo, tiazolilo, tiazolidinilo y citosinilo;

10 (xxviii) grupos alquilenos o alqueniilos de 1 a 6 átomos de carbono, sustituidos con uno de los anillos heterocíclicos del párrafo (xxvii) anterior;

15 (xxix) grupos de los párrafos (xxvii) o (xxviii) anteriores, conteniendo hasta cuatro sustituyentes en el anillo heterocíclico, seleccionados entre -OZ, -SZ, -COOZ, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COSZ, halógeno, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, ciano, -CONH<sub>2</sub>, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniltio, fenoxi, benciloxi, -NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub> y HONH-, donde Z tiene el significado dado anteriormente;

20 (xxx) grupos de los párrafos (xxvii), (xxviii) o (xxix) unidos a una valencia de un radical -O- o -S- etérico y

25 (xxxi) mono-, di- o tri-alquil-, alquencil- o fenilsililo o selenilo, donde los grupos alquilo o alqueniilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

30 B. Cuando R es un grupo de los párrafos (xi)-(xxxi) anteriores, R<sub>3</sub> puede también ser cualquiera de los grupos H, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 5 átomos de

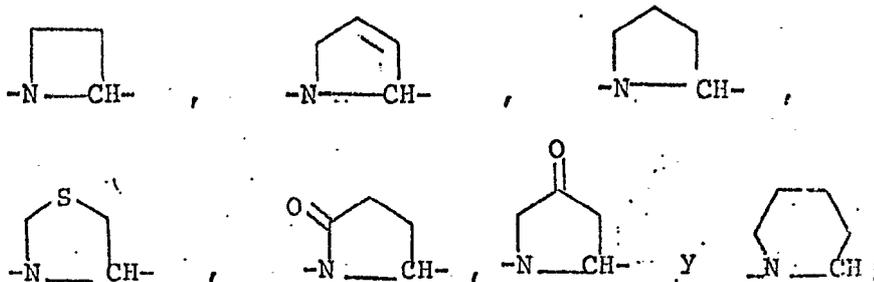
1 carbono, fenilo, -OH, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono,  
benciloxi, benciloxialquileno o fenoxialquileno donde el  
grupo alquileno contiene de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi-  
alquileno de 1 a 5 átomos de carbono en los grupos alcoxi y  
5 alquileno, aminoalquileno de 1 a 6 átomos de carbono, alque-  
nilo de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, hidroxialquilo de  
1 a 6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1 a 6 átomos de  
carbono, histidinilo, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbo-  
no, 4-aminoetilbencilo, acetamidoalquilo de 1 a 5 átomos de  
10 carbono, benciltiometileno o dimetilaminoalquilo de 1 a 5  
átomos de carbono.

C. Cuando  $R_3$  es un grupo de los párrafos (i)-(xxxi)  
anteriores,  $R_1$  también puede ser cualquiera de los grupos H,  
alquilo  $C_1-C_8$  de cadena lineal o ramificada, fenilo, benci-  
15 lo, aminoalquileno no sustituido de 2 a 6 átomos de carbono,  
hidroxialquileno de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxifenilo,  
fenoxialquileno o benciloxialquileno donde el grupo alquile-  
no contiene de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a  
6 átomos de carbono, cicloalquilmetilo, 3-indolil-fenilet-  
20 ilo, metiltioetilo, 3-indolilalquilo donde el grupo alquilo  
contiene de 1 a 5 átomos de carbono, imidazolilo, imidazolil-  
alquilo donde el grupo alquilo contiene de 1 a 5 átomos de  
carbono, fenoximetilo, feniltiometilo, 4-aminometilbencilo,  
25 2-aminofenetilo, naftiletilo, 4-halofenetilo, 3,4-dihalofene-  
tilo o fenoxifenetilo.

1 D. Cuando por lo menos uno de los radicales  $R_7$  o  
 $R_8$  no es hidrógeno o cuando X es  $NR_9$  y  $R_9$  es metilo,  $R_1$  pue  
de ser el definido anteriormente en el párrafo B o puede  
5 ser cualquiera de los grupos (i) a (x) anteriores, cuando  
 $R_3$  es el definido en el párrafo C anterior.

E. Cuando  $R_4$  y  $R_5$  unidos forman cualquier estructu  
ra que está disustituida o monosustituída con un radical dis  
tinto de  $-OH$  o cuando  $R_4$  y  $R_5$  forman una de las estructu  
ras citadas excepto

10

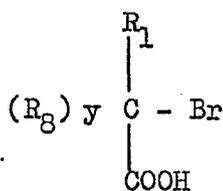


15

$R_1$  puede ser el definido en B o puede ser cualquiera de los  
grupos (i) a (x) cuando  $R_3$  es el definido en el párrafo C  
anterior; cuyo procedimiento comprende:

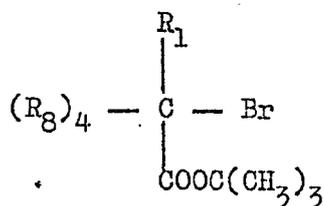
20

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



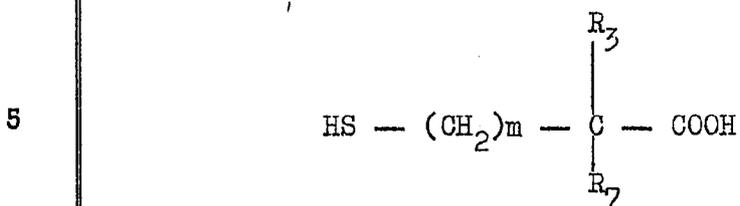
25

con isobutileno para dar un compuesto de fórmula:

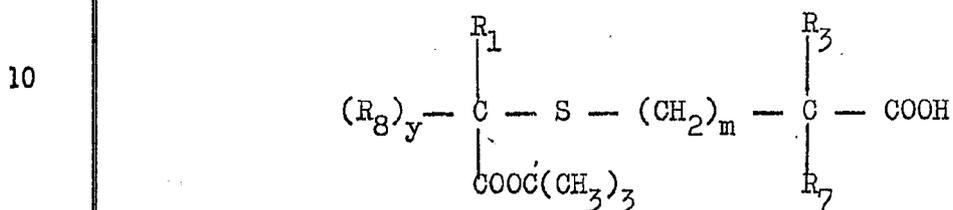


30

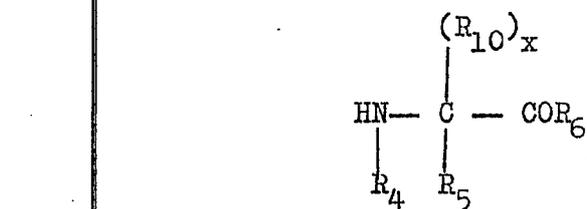
1 (b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a)  
 con un compuesto de fórmula:



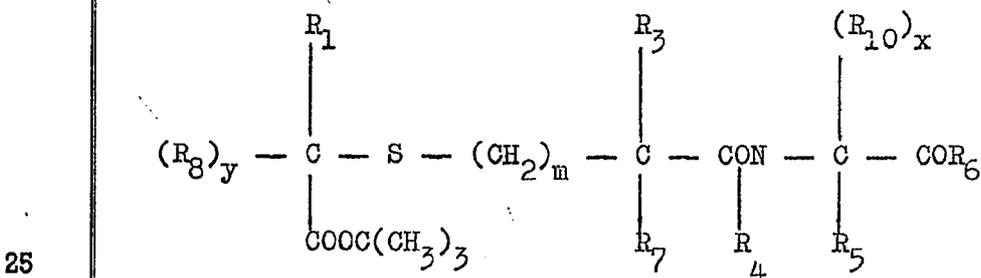
para dar un compuesto de fórmula



15 (c) hacer reaccionar el producto de la etapa (b),  
 por una reacción de copulación con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula



(d) separar el grupo éster por los métodos adecuados, para dar el ácido libre.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
 donde X es  $-\text{NR}_9$ .

30

1           3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don  
de X es NH.

5           4. /Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  y  $R_3$  son iguales y están seleccionados entre los  
grupos (i) a (xxxi).

5           5. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  y  $R_3$  son diferentes y cada uno de ellos está selec  
cionado entre los grupos (i) a (xxxi).

10          6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don  
de  $R_1$  pertenece al grupo (i).

7. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (ii).

8. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (iii).

15          9. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (iv).

10. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (v).

20          11. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (vi).

12. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (vii).

13. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (viii).

25          14. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (ix).

15. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (x).

30          16. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xi).

1            17. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xii).

          18. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xiii).

5            19. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xiv).

          20. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xv).

10           21. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xvi).

          22. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xvii).

          23. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xviii).

15           24. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xix).

          25. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xx).

20           26. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxi).

          27. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxii).

          28. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxiii).

25           29.- Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxiv).

          30. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxv).

30           31. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxvi).

- 1            32. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxvii).
33. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxviii).
- 5            34. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxix).
35. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxx).
36. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
10 donde  $R_1$  pertenece al grupo (xxxi).
37. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (i).
38. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (ii).
- 15           39. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (iii).
40. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (iv).
41. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
20 donde  $R_3$  pertenece al grupo (v).
42. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (vi).
43. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (vii).
- 25           44. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (viii).
45. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (ix).
46. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
30 donde  $R_3$  pertenece al grupo (x).

- 1            47. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xi).
48. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xii).
- 5            49. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xiii).
50. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xiv).
51. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
10 donde  $R_3$  pertenece al grupo (xv).
52. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xvi).
53. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xvii).
- 15           54. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xviii).
55. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xix).
56. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
20 donde  $R_3$  pertenece al grupo (xx).
57. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxi).
58. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxii).
- 25           59. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxiii).
60. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxiv).
61. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
30 donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxv).

- 1           62. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxvi).
63. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxvii).
- 5           64. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxviii).
65. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxix).
66. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
10 donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxx).
67. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_3$  pertenece al grupo (xxxi).
68. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_1$  está seleccionado entre los grupos (xi) a (xxxi)  
15 y  $R_3$  es el definido en la parte B de la Reivindicación 1.
69. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
donde  $R_3$  está seleccionado entre los grupos (i) a (xxxi)  
y  $R_1$  es el definido en la parte C de la Reivindicación 1.
70. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
20 donde  $R_3$  está seleccionado entre cualquiera de los grupos  
(i) - (xxxi) y  $R_1$  y  $R_2$  forman con el radical -CH un anillo  
de lactona como se describe en la parte D de la Reivindica-  
ción 1.
71. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
25 donde  $R_7$  no es hidrógeno.
72. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
donde  $R_8$  no es hidrógeno e  $\gamma$  es 1.
73. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
donde  $R_9$  es metilo.
- 30           74. Un procedimiento según la Reivindicación 2,

1 donde  $R_7$  no es hidrógeno.

75. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde  $R_8$  no es hidrógeno.

76. Un procedimiento según la Reivindicación 2,

5 donde  $R_4$ ,  $R_5$  y  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R_6 \end{matrix}$  forman un radical prolina.

77. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde  $R_6$  es distinto de OH.

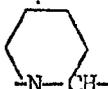
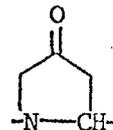
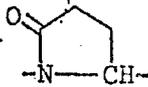
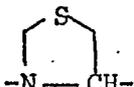
78. Un procedimiento según la Reivindicación 2,

10 donde  $R_4$  y  $R_5$  forman una estructura que está disustituída como se indica en la Reivindicación 1 y  $R_1$  está seleccionado entre los grupos (i) a (x) o es el definido en la parte C de la Reivindicación 1.

79. Un procedimiento según la Reivindicación 2,

15 donde  $R_4$  y  $R_5$  forman una estructura que está monosustituída con un radical distinto del OH como se indica en la Reivindicación 1,  $R_1$  está seleccionado entre los grupos (i) a (x) o es el definido en la parte B de la Reivindicación 1 y  $R_2$  es el definido en la parte C de la Reivindicación 1.

20 80. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde  $R_4$  y  $R_5$  forman una estructura distinta de



1  $R_1$  es un grupo de cualquiera de los grupos (i) a (x) o es el definido en la parte B de la Reivindicación 1 y  $R_3$  es el definido en la parte C de la Reivindicación 1.

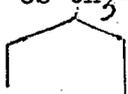
5 81. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde X es -S-.

82. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde X es -O-.

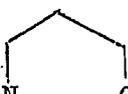
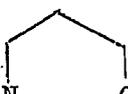
10 83. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_6$  es -OH o una sal no tóxica fisiológicamente aceptable del mismo.

84. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_6$  es -SH o una sal no tóxica fisiológicamente aceptable del mismo.

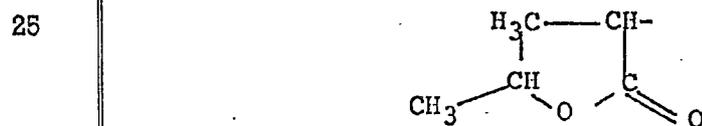
15 85. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_1$  es  $\text{CH}_3$ -,  $R_2$  es -COOH,  $R_3$  es metilo, X es S,  $R_4$  y

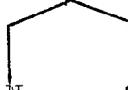
$R_5$  son -,  $R_6$  es -OH y m es 1.

20 86. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_1$  es 2-hidroxipropilo,  $R_2$  es -COOH,  $R_3$  es  $\text{CH}_3$ , X es

-,  $R_4$  y  $R_5$  son -,  $R_6$  es OH y m es 0.

87. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_1$  y  $R_2$  unidos forman la estructura,



30  $R_3$  es  $\text{CH}_3$ , X es S,  $R_4$  y  $R_5$  forman la estructura -,  $R_6$  es OH y m es 0.

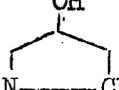
1

88. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_1$  es  $CH_3$ ,  $R_2$  es  $-COOC_2H_5$ , X es  $-NH-$ ,  $R_3$  es  $CH_3$ ,  $R_4$

y  $R_5$  forman la estructura ,  $R_6$  es  $-OH$  y m es 0.

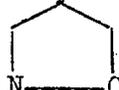
5

89. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_1$  es  $CH_3-$ ,  $R_2$  es  $-COOH$ ,  $R_3$  es  $CH_3$ , X es S,  $R_4$  y  $R_5$

forman la estructura ,  $R_6$  es  $-OH$  y m es 0.

10

90. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  $R_1$  es bencilo,  $R_2$  es  $COOH$ ,  $R_3$  es H, X es O,  $R_4$  y  $R_5$

forman la estructura ,  $R_6$  es OH y m es 0.

15

91. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AMINOACIDOS UTILES COMO AGENTES ANTIHIPERTENSORES "

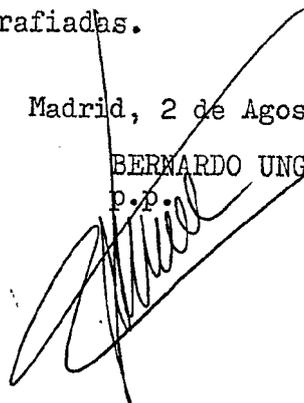
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de ciento sesenta y cinco páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 2 de Agosto de 1982

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30