



**NORGE**

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 151007**

[C] (45) **PATENT MEDDELT**  
**23. JAN. 1985**

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> **C 07 D 333/38**

(21) Patentsøknad nr. **802178**

(22) Inngivelsesdag 18.07.80

(24) Løpedag 18.07.80

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr. -

(71)(73) Søker/Patenthaver **MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.R.L.**,  
Via S. G. Cottolengo, 23/12 e 31,  
Milano,  
Italia.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreforingsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 21.01.81

(44) Utlegningsdag 15.10.84

(72) Oppfinner **RINALDO DEL BONO**, Milano, Italia.

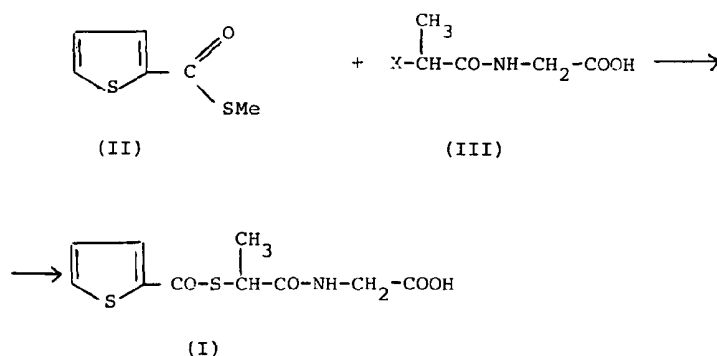
(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor,  
Dr.ing.K.O. Berg, Oslo.

(30) Prioritet begjært 20.07.79, Italia, nr.24534 A/79

(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMGANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV**  
**2-(2-TENOYLTIO)-PROPIONYLGLYCIN.**

(57) Sammendrag

Den terapeutisk virksomme forbindelse 2-(2-tenoyltio)-propionylglycin (I) fremstilles ved å omsette et salt av tiofen-2-tiolkarboksylsyre (II) med (2-halopropionyl)-glycin (III) i henhold til følgende reaksjons-skjema:

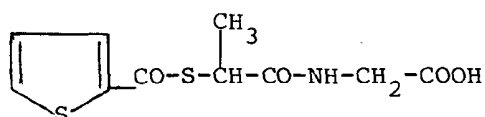


hvor Me er et metall, fortrinnsvis natrium eller kalium og X er halogen, fortrinnsvis brom eller klor.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte ved fremstilling av 2-(2-tienoyltio)-propionylglycin med formel (I)

5



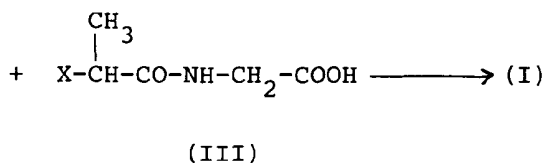
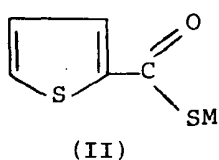
(I)

10

Forbindelsen (I) er beskrevet i norsk patenskrift nr. 149.312.

Den utviser bemerkelsesverdig mucolytisk og leverbeskyttende aktivitet. I henhold til det nevnte patent erholdes forbindelsen ved å omsette tienofen-2-karboksytsyreklorid med (2-tiopropionyl)-glycin. Det er nå funnet at forbindelsen (I) kan erholdes med høyere utbytte, en høyere renhet og med lavere omkostninger ved å omsette et salt av tienofen-2-tiolkarboksylsyre (II) med (2-halopropionyl)-glycin (III) i henhold til følgende reaksjonsskjema:

20



25

hvor M betyr et metall, fortrinnsvis natrium eller kalium, hvor X er halogen, fortrinnsvis brom eller klor.

30

Selv om halopropionylglyciner (III) har vært kjent i lang tid er saltene (II) ikke tidligere beskrevet (heller ikke er de tilsvarende syrer beskrevet) men kan lett erholdes ved å omsette tienofen-2-karboksytsyreklorid med et hydrogenmetall-sulfid, fortrinnsvis hydrogennatrium- eller hydrogenkalium-sulfid.

35

Omsetningen vist ovenfor kan utføres både ved å anvende salt-

151007

2

et (II) i isolert og renset tilstand eller direkte tilsette (2-halopropionyl)-glycin (III) til en oppløsning av saltet (II), erholdt ved omsetning av tiofen-2-karboksylsyreklorid med hydrogenmetallsulfidet. Den siste utførelsesform er

5 spesielt lett særlig i industriell skala.

Reaksjonsmediet utgjøres fortrinnsvis av vann eller av etanol/vannblandinger eller metanol/vannblandinger. Reaksjonstemperaturen ligger i området  $-10^{\circ}\text{C}$  til  $100^{\circ}\text{C}$ . Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved romtemperatur.

10

Fremgangsmåten skal belyses under henvisning til de etterfølgende eksempler.

15

20

25

30

35

EKSEMPEL 1a) Fremstilling av kaliumsaltet av tiofen-2-tiolkarboksylsyre

- 5 62,2 g KOH med en renhet på 90% (1 mol) ble oppløst i 200 ml metanol og noen dråper fenolftalin ble tilsatt hvorefter  $H_2S$  ble innført i oppløsningen inntil avfargning fant sted. Til den erholdte oppløsning ble tilsatt dråpevis 73,2 g (0,5 mol) tiofen-2-karboksylsyreklorid under omrøring ved  $10^{\circ} - 15^{\circ}C$  i løpet av 20 min. Omrøringen ble fortsatt i 2 h ved
- 10 romtemperatur og uorganiske salter ble fjernet ved sugefiltrering og oppløsningen inndampet til tørrhet og til slutt under nedsatt trykk. Den krystallinske rest (94 g) utgjorde nesten rent kaliumtiofen-2-tiolkarboksylat.

15 b) 2-(2-tenoyltio)-propionylglycin.

- Til oppløsningen av det ovenfor beskrevne salt i 250 ml vann ble tilsatt en oppløsning av 105 g (0,5 mol) (2-brompropionyl)-glycin og 28 g (0,5 mol) KOH i 200 ml vann ble tilsatt ved romtemperatur. Etter ca. 30 min. begynner et krystall-
- 20 insk produkt å falle ut. Reaksjonen som kan følges ved hjelp av tynnsjiktskromatografi forløper fullstendig i løpet av 4 - 5 h. Faststoffet vakuumfiltreres og suspenderes i 200 ml vann som surgjøres til pH ca. 1 med konsentrert HCl og vakuumfiltreres på nytt. 106,5 g av produktet med smp.
- 25  $168^{\circ} - 170^{\circ}C$  ble erholdt og som viste seg å være identisk med produktet fremstilt i henhold til den kjente fremgangsmåte. Utbyttet var 78% (regnet på tiofen-2-karboksylsyrekloridet).

30 EKSEMPEL 2

Fremgangsmåten ifølge eksempel 1 ble anvendt, bortsett fra at NaOH ble anvendt istedenfor KOH. Utbytte 73%.

EKSEMPEL 3

- 35 En oppløsning av KSH (1,3 mol) fremstilles i 250 ml  $H_2O$  fra KOH og  $H_2S$  og 95,5 g (0,65 mol) tiofen-2-karboksylsyreklorid ble tilsatt dråpevis ved ca.  $10^{\circ}C$  under omrøring. Etter 3 timers omrøring ved romtemperatur ble en oppløsning av 136,5 g (0,65 mol) (2-brompropionyl)-glycin og 36,4 g (0,65 mol)

151007

4

KOH i 300 ml vann tilsatt. Fremgangsmåten ifølge eksempel 1b) ble fulgt. Det ble erholdt 145,5 g 2-(2-tenoyltio)-propionylglycin, smp. 168° - 170°C. Utbyttet regnet på tiofen-2-karboksytsyreklorid var 82%.

5

EKSEMPEL 4

Ved å følge fremgangsmåten som vist i eksempel 3 under anvendelse av NaOH var det erholdte utbyttet 80%.

10 EKSEMPEL 5

Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 1 bortsett fra at det ble anvendt (2-klorpropionyl)-glycin istedenfor det tilsvarende bromderivat ble utbyttet 78%.

15

20

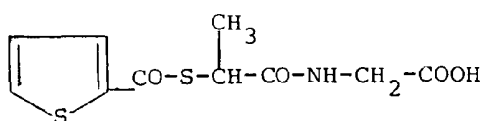
25

30

35

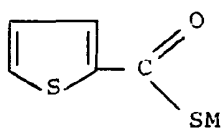
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av 2-(2-tenoyltio)-pro-  
pionylglycin med formelen (I)



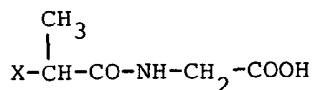
(I)

k a r a k t e r i s e r t v e d a t et salt av tiofen-  
2-tiolkarboksylsyre (II) med formelen



(II)

omsettes med (2-halopropionyl)-glycin (III) med formelen



(III)

hvor M betyr et metall, fortrinnsvis natrium eller kalium,  
og X betyr halogen, fortrinnsvis brom eller klor, idet om-  
setningen utføres i et vandig eller vann/alkoholmedium  
ved en temperatur i området  $-10^{\circ}\text{C}$  til  $100^{\circ}\text{C}$ , fortrinnsvis  
ved romtemperatur.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d a t saltet (II) anvendes i form av en oppløsning  
erholdt ved in situ omsetning av tiofen-2-karboksylsyre-  
klorid med et hydrogenmetallsulfid.