



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101999900780485
Data Deposito	09/08/1999
Data Pubblicazione	09/02/2001

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI PRODOTTI INTERMEDI NELLA SINTESI DI LISINOPRIL.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Procedimento per la preparazione di prodotti intermedi nella sintesi di Lisinopril",

di: **P.F.C. Italiana Srl** Specialty Chemicals,
nazionalità italiana, Via Montefeltro,6 - 20156 Milano
Inventori designati: GALBIATI Barbara, FERRARIO
Tiziano, MERLI Valeriano.

Depositata il: 9 agosto 1999 **TO 99A 000703**

La presente invenzione è relativa ad un procedimento perfezionato per la preparazione di intermedi per la sintesi di lisinopril così come ad un procedimento per la preparazione di lisinopril che incorpora il nuovo procedimento secondo la presente invenzione.

Il lisinopril è un'importante medicina antiipertensiva, descritta nel documento US 4 374 829. La sua produzione è condotta tramite un dipeptide alcossicarbonilico come intermedio. Nel brevetto sopra citato, si utilizza l'intermedio N6-(terz-butossicarbonil)-L-lisil-L-prolina, la cui sintesi non è descritta. Wu M. T. et al. hanno successivamente descritto la sintesi di questo intermedio in J. Pharm. Sci., 74 (3), p. 352 - 4 (1985). La sua sintesi, tuttavia, richiede reagenti

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUIX
s.r.l.

complessi e costosi.

La Domanda italiana BO 98 A000063 è relativa ad un procedimento per la preparazione di alcossicarbonildipeptidi della formula I come qui definita comprendente

una fase (a), in cui la L-lisina è trattata in un mezzo alcalino acquoso con un alchilcloroformato come qui definito,

una fase (b) per far reagire il prodotto come ottenuto nella fase (a) in un solvente inerte con tionilcloruro alla presenza di N,N-dimetilformammide; e

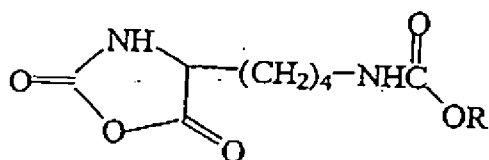
una fase (c) in cui la N-carbossianidride della N6-(alcossicarbonil)-L-lisina come ottenuta nella fase (b) viene fatta reagire con L-prolina in un mezzo alcalino idroacetico.

Anche se il procedimento qui rivendicato rappresenta già un miglioramento dei procedimenti noti della tecnica anteriore sopra discussi per preparare intermedi nella sintesi di lisinopril, uno scopo alla base della presente invenzione è stato quello di realizzare un ulteriore procedimento perfezionato per la preparazione di tali intermedi.

Così, secondo un aspetto, la presente

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUIX
s.r.l.

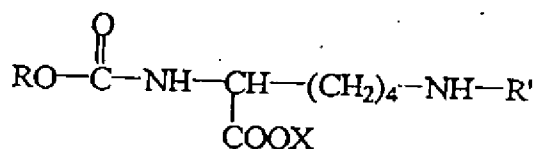
invenzione è relativa ad un procedimento per la preparazione di un composto della formula III



III

in cui R è un gruppo alchilico, arilico o aralchilico lineare o ramificato, saturo o insaturo, sostituito o non sostituito avente da 1 a 30 atomi di carbonio,

comprendente una reazione (b) di un composto secondo la formula II



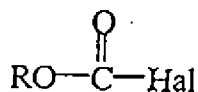
II

in cui R è come definito in precedenza ed X è idrogeno o un catione di un corrispondente sale, R' è COOR, COR o qualsiasi altro gruppo di protezione per le funzioni amminiche, in cui R è di nuovo come definito in precedenza,

con almeno un agente alogenante che produce un

alogenuro acido tramite reazione sul gruppo COOX del composto della formula II e che è in grado rispettivamente di causare la formazione di anelli, a condizione che si escluda il tionilcloruro dagli agenti alogenanti da utilizzare.

In un'ulteriore forma di attuazione della presente invenzione, essa è relativa ad un procedimento come definito in precedenza comprendente un'ulteriore reazione (a) che è eseguita prima della reazione (b) sopra citata in cui si fa reagire lisina o un suo derivato con un aloformato della formula generale I



I

in cui R è definito come nella rivendicazione 1 e Hal rappresenta un atomo alogeno, preferibilmente Cl e Br

alla presenza di un mezzo acquoso alcalino, che può comprendere uno o più solventi organici, preferibilmente solventi mescolabili con acqua, quali acetone, per ottenere il composto II.

Inoltre, la presente invenzione è diretta ad

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUIX
s. r. l.

benzile, etile, isopropile, isobutile, terz-butile e tricloroetile, Hal rappresenta un atomo alogeno, preferibilmente Cl o Br.

Detta reazione è condotta alla presenza di un mezzo alcalino acquoso che può comprendere uno o più solventi organici, preferibilmente solventi miscibili in acqua quale acetone. In detta fase si può utilizzare qualsiasi mezzo alcalino acquoso e una soluzione acquosa di idrossido di sodio è la preferita. Preferibilmente detta fase (a) è eseguita ad un valore di pH tra 8 e 14, più preferibilmente tra 10 e 12. La temperatura alla quale si conduce questa reazione non è specificamente limitata, ma preferibilmente varia tra 0°C e 50°C e più preferibilmente tra 10°C e 30°C. La reazione è condotta per un tempo sufficiente ad ottenere la reazione completa o quasi completa tra le sostanze reagenti. Tipicamente il tempo di reazione varia tra 2 e 6 h.

Reazione (b)

In questa fase si fa reagire un composto della formula generale II con almeno un agente alogenante producendo un alogenuro acido tramite reazione sul gruppo COOX del composto della formula II e che è rispettivamente in grado di causare la formazione

di anelli allo scopo di produrre un composto della formula III.

Rispetto al composto della formula II, R è come definito in precedenza rispetto al composto della formula I, R' essendo COOR, COR o qualsiasi altro gruppo di protezione noto per le funzioni amminiche ed X essendo idrogeno o un catione di un corrispondente sale acido, quale Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Mg²⁺. Preferibilmente, X è idrogeno.

Rispetto all'agente alogenante da utilizzare, in linea di principio non esistono limitazioni, tranne che l'utilizzo di tionilcloruro è escluso dalla presente domanda. L'agente alogenante deve essere in grado di causare la formazione di anelli sopra definita allo scopo di produrre il composto III. Singoli composti da citare sono ossalchilcloruro, cloruro cianurico, PCl₃, POCl₃, PCl₅ ed etere diclorometilico. Preferibilmente, si utilizza ossalchilcloruro, più preferibilmente insieme a DMF. Il rapporto molare tra il cloruro acido e/o l'etere clorurato e il DMF può essere scelto liberamente.

Questa reazione può essere eseguita in presenza o assenza di un solvente. Nei casi in cui si utilizza un solvente, detto solvente è scelto

tra chetoni, eteri ciclici e lineari, esteri, idrocarburi alogenati ed idrocarburi aromatici. Gli idrocarburi alogenati, quali cloruro di metilene, tetraclorometano o cloroformio; toluene; etilacetato; MEK; acetone; eteri ciclici e lineari sono i preferiti. Di nuovo, la reazione è condotta per un tempo tale da ottenere una conversione completa o quasi completa e di solito periodi di reazione tra 2 e 6 h sono sufficienti ad ottenere tale scopo. La temperatura coinvolta varia di solito tra 0°C e +30°C.

Reazione (c)

Secondo detta fase, il composto sopra discusso della formula III viene fatto reagire con D-, L- o D,L-prolina o un suo sale o estere in un mezzo alcalino per ottenere il composto IV sopra indicato, in cui R è come definito in precedenza. Anche in questa reazione, il mezzo alcalino può essere scelto liberamente. Preferibilmente, si utilizzano un mezzo alcalino idroacetone, così come mezzi alcalini comprendenti miscele di acqua/diossano; acqua/THF; acqua/acetonitrile; oppure acqua/etilacetato. La reazione viene eseguita di solito ad una temperatura tra -20°C e +50°C, preferibilmente tra -10°C e +10°C per un

periodo di tempo sufficiente a realizzare la conversione completa o quasi completa, che varia generalmente tra 1 e 3 h.

Detto composto IV può essere quindi convertito in lisinopril o un suo derivato tramite reazioni note nella tecnica. Un percorso adatto è evidenziato qui di seguito.

- Condensazione del dipeptide della formula generale IV con acido 2-osso-4-fenilbutirrico per ottenere la base di Schiff e successiva riduzione alla presenza di boroidruro di sodio. Queste trasformazioni sono eseguite tramite tecniche classiche note nel campo: la reazione di condensazione è eseguita in una soluzione organica con la rimozione azeotropica dell'acqua formata durante la reazione. La fase di riduzione è eseguita senza isolare la base di Schiff ottenuta: la soluzione della base di Schiff viene fatta cadere direttamente nella soluzione alcalina di boroidruro di sodio ottenendo così (N6-fenilmetossicarbonil)-N2-(1-carbossi-3-fenilpropil)-(L)-lisil-(L)-prolina, chiamata di solito Z⁶-Lisinopril.

- Deprotezione del Z⁶-Lisinopril per ottenere

Lisinopril (SSS) e il suo diastereomero (RSS).
Il gruppo di protezione di fenilmetossicarbonile viene tolto con una reazione di idrogenazione sul 5% di palladio su un catalizzatore di carbone come segnalato nel *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 74, N° 3, pagine da 352 a 354, marzo 1985.

- Separazione del diastereomero di Lisinopril tramite cristallizzazione. L'olio contenente la miscela di Lisinopril ed il suo diastereomero si scioglie in etanolo assoluto: il diastereomero RSS cristallizza dopo la semina, lasciando una soluzione arricchita di SSS Lisinopril (SSS/RSS ~ 95/5 in soluzione).

- Ulteriore purificazione dell'olio di SSS Lisinopril su resina XAD-2 per aumentare il rapporto tra il Lisinopril ed il suo diastereomero, come descritto nel *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 74, N° 3, pagine da 352 a 354, marzo 1985.

- Cristallizzazione del prodotto da etanolo acquoso.

Così, la presente invenzione è relativa anche ad un procedimento per la preparazione di lisinopril o un suo derivato, quale la sua forma

diidrata, il suo sale di nitrato, lameato o disolfato comprendente la reazione (b) ed a scelta le reazioni (a) e/o (c) come anche definito in precedenza.

Il nuovo percorso secondo la presente invenzione per ottenere composti della formula III ha ad esempio i seguenti vantaggi:

1. La quantità dei catalizzatori richiesti per ottenere alla fine lisinopril è relativamente bassa;
2. Questa riduzione della quantità di catalizzatori richiesti porta ad una maggior sicurezza del processo globale per ottenere lisinopril;
3. Questo catalizzatore può essere riciclato e/o riutilizzato.
4. L'intero processo è economicamente vantaggioso a causa dei bassi costi coinvolti.

Qui di seguito, la presente invenzione verrà ulteriormente illustrata rispetto ai successivi esempi.

ESEMPI

ESEMPIO 1

N2,N6-BIS((FENILMETOSSI)CARBONIL)-L-LISINA

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUX
s.r.l.

Una beuta da 5L, dotata di agitatore meccanico, termometro e pH-metro è stata caricata in ordine con acqua (1040 ml) ed idrocloruro di lisina (210 g); la miscela è stata agitata fino al completo scioglimento; si è regolato il pH a 10,5 tramite aggiunta del 30% di idrossido di sodio (130 ml); si è aggiunto benzilcloroformato (418 g) mantenendo contemporaneamente il pH a 10,8 aggiungendo simultaneamente il 30% di idrossido di sodio (357 ml). Alla fine dell'aggiunta, si è tenuta la reazione in agitazione a 20°C per circa 1h. Si è regolato il pH a 5,3 con il 37% di acido cloridrico (80 ml); si è aggiunto etilacetato (1020 ml) e si è regolato il pH a 1,3 con il 37% di acido cloridrico (60 ml). Si è agitata la miscela a temperatura ambiente per circa 30 minuti; si è fatto evaporare il solvente fino a quando si è ottenuto un olio spesso contenente N2,N6-bis((fenilmetossi)carbonil)-L-lisina (resa dall'analisi di HPLC 93%).

ESEMPIO 2

N6-((FENILMETOSSO)CARBONIL)-L-LISINA, N-CARBOSSIANIDRIDE

L'olio ottenuto nell'esempio 1 è stato sciolto in diclorometano (550 ml) e reso sostanzialmente

privo d'acqua. Si è aggiunta dimetilformammide anidra (132 ml) alla soluzione di N₂,N₆-bis((fenilmetossi)carbonil)-L-lisina e si è controllato il tenore d'acqua della miscela per accertarsi che fosse inferiore allo 0,2%. Si è raffreddata la miscela a 0°C e si è fatto cadere a gocce ossalilcloruro (151 g) per circa 1 h mantenendo ancora la temperatura a 0°C. Si è tenuta la reazione a 0°C per 1 h ed a 10°C per 2 h.

Dopo la rimozione del solvente, si sono ottenuti 659 g di un olio.

ESEMPIO 3

1-(N₆-(FENILMETOSSO)CARBONIL-(L)-LISIL)-(L)-PROLINA

Una beuta rivestita da 3L è stata caricata con acqua (880 ml) e carbonato di potassio (K₂CO₃) e si è agitata la miscela fino al completo scioglimento; si è raffreddata la soluzione a -8°C e si sono aggiunti L-prolina (152 g) ed acetone (677 ml). L'olio proveniente dall'esempio 2 è stato sciolto in acetone (170 ml) e si è fatta cadere a gocce la soluzione in 1 h 30' nella miscela preparata in precedenza, mantenendo la temperatura tra 0 e 5°C. Si è mantenuta la reazione a 0°C per 1 h e dopo ciò i sali inorganici sono stati filtrati e lavati con acqua (150 ml). Si sono aggiunti

liquori di lavaggio alla soluzione filtrata che è stata estratta due volte con toluene (445 ml ogni volta) dopo che si è regolato il pH a 6,5 tramite aggiunta del 37% di acido cloridrico (240 ml). Si è aggiunto butanolo (490 ml) alla fase acquosa e si è regolato il pH a 1,3 tramite aggiunta del 37% di acido cloridrico (130 ml). Si sono separate le fasi acquosa ed organica e quella acquosa è stata estratta ancora una volta con butanolo (245 ml). Si è regolato il pH a 11 con il 30% di idrossido di sodio (circa 230 ml) e si è determinata la resa tramite HPLC. (1-(N6-(fenilmetossi)carbonil-(L)-lisil)-(L)-prolina: 314,4 g; resa: 72,4% da L-lisina).

ESEMPIO 4

N2,N6-BIS((FENILMETOSSO)CARBONIL)-L-LISINA

Il reagente è stato caricato in ordine con acqua (1720 g) e idrocloruro di L-lisina (210 g). Si è tenuta la miscela a 20°C e la si è agitata fino al completo scioglimento. Si è regolato il pH a 10,5 tramite l'aggiunta del 30% di idrossido di sodio (130 ml); si è aggiunto il 95% di benzilcloroformato (413 g) a 20°C in 2 h mantenendo ancora il pH a 10,5 tramite la contemporanea aggiunta del 30% di idrossido di sodio (340 g).

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUX
S.r.l.

Alla fine dell'aggiunta si è agitata la reazione a 20°C per un'altra ora.

Mantenendo la temperatura a 25°C, si è regolato il pH a 5,3 con il 37% di acido cloridrico (65 ml). Si è aggiunto etilacetato (1000 ml) alla miscela e si è regolato il pH a 1,3 con il 37% di acido cloridrico (45 ml). Si è agitata la reazione per 15 minuti. Si sono separate le fasi acquosa ed organica e si è concentrata quella organica a pressione ridotta fino a quando si è ottenuto un olio spesso (tramite analisi di HPLC l'olio ottenuto conteneva 547,8 g di N2,N6-bis((fenilmetossi)carbonil)-L-lisina; resa: 96,0%).

ESEMPIO 5

N6-((FENILMETOSSO) CARBONIL)-L-LISINA, N-CARBOSSIANIDRIDE

Metà dell'olio ottenuto dall'esempio 4 è stato sciolto in diclorometano (280 ml). Il tenore d'acqua della soluzione è stato valutato tramite un'analisi di Karl-Fisher e si è trovato pari allo 0,5%. Si è fatto evaporare il solvente e si è sciolto l'olio ottenuto in diclorometano (280 ml). L'analisi di Karl-Fisher ha indicato che il tenore d'acqua della soluzione era dello 0,07%. Si sono aggiunti diclorometano (280 ml) e dimetilformammide

(4,4 ml; 0,0574 moli). Si è raffreddata la miscela a 0°C e si è fatto cadere a gocce per 1 h ossallilcloruro (86,8 g; 0,684 moli). Si è mantenuta la reazione a 0°C per 1 h ed a 10°C per 4 h e successivamente si è fatto evaporare il solvente a pressione ridotta.

ESEMPIO 6

1-(N6-(FENILMETOSSO)CARBONIL-(L)-LISIL-(L)-PROLINA

L'olio ottenuto dall'esempio 5 è stato sciolto in acetone (98 ml) e la soluzione è stata raffreddata a -8°C. Si è caricato un reagente da 1L con acqua (520 ml) e carbonato di potassio (231,5 g) e si è raffreddata la miscela a -8°C e la si è agitata fino al completo scioglimento. Si sono aggiunti L-prolina (78,3 g; 0,68 moli) ed acetone (390 ml). La soluzione di N6-(fenilmetossi)carbonil-L-lisina, N-carbossianidride in acetone è stata fatta cadere a gocce nel reagente per 1 h, mentre si è lasciata salire la temperatura a 0°C. Si è agitata la reazione per 30 minuti dopo la fine dell'aggiunta. I sali inorganici sono stati filtrati e lavati con acqua (90 ml). Si sono aggiunti liquori di lavaggio alla soluzione filtrata che è stata estratta due volte con toluene (220 ml ogni volta) dopo aver regolato

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUX
s.r.l.

il pH a 6,5 con il 37% di acido cloridrico (155 ml). Si è estratta due volte la fase acquosa con butanolo (366 ml ogni volta) dopo aver regolato il pH a 1,25 con il 37% di acido cloridrico (75 ml). Si sono raccolte le fasi organiche e si è tolto il solvente a pressione ridotta. Si è aggiunto metanolo (1150 ml) all'olio e si è tenuta la miscela in agitazione per 1 h a 0°C. Si sono filtrati i sali inorganici e si è determinata la resa del prodotto in una soluzione metanolica tramite analisi di HPLC (1-(N6-(fenilmetossi)carbonil-(L)-lisil)-(L)-prolina:

resa: 48% dalla l-lisina).

ESEMPIO 7

N2,N6-BIS((FENILMETOSSO)CARBONIL)-L-LISINA

Si è sciolto idrocloruro di L-lisina (210 g) in acqua (1720 ml) a temperatura ambiente. Si è tenuta la miscela a 20°C e la si è agitata fino al completo scioglimento. Si è regolato il pH a 10,5 tramite l'aggiunta del 30% di idrossido di sodio (105 ml). Mantenendo la temperatura tra 20 e 23°C, si sono fatti cadere a gocce contemporaneamente per 2 h benzilcloroformato (413 g) ed il 30% di idrossido di sodio (350 ml), mantenendo contemporaneamente il pH tra 10,3 e 10,8. Alla fine

dell'aggiunta si è agitata la reazione a temperatura ambiente per un'altra ora. Si è regolato il pH a 5,3 con il 37% di acido cloridrico (~ 75 ml) e si è aggiunto etilacetato (1020 ml); si è regolato il pH a 1,3 con il 37% di acido cloridrico (30 ml) e si è agitata la reazione per 15 minuti.

Si sono separate le fasi acquosa ed organica e si è determinata la resa del prodotto in fase organica tramite analisi di HPLC (tramite analisi di HPLC la soluzione ottenuta conteneva 446 g di N2,N6-bis(fenilmetossi)carbonil)-L-lisina; resa: 93,6%).

ESEMPIO 8

N6-((FENILMETOSSO) CARBONIL)-L-LISINA, N-CARBOSSIANIDRIDE

La soluzione ottenuta dall'esempio 7 è stata concentrata a pressione ridotta; l'olio ottenuto è stato sciolto in diclorometano (550 ml). Si è valutato il tenore di acqua della soluzione tramite un'analisi di Karl-Fisher e lo si è trovato pari allo 0,27%. Si è fatto evaporare il solvente e si è sciolto l'olio ottenuto in diclorometano (550 ml). L'analisi di Karl-Fisher ha indicato che il tenore d'acqua della soluzione era dello 0,1%. Si sono

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUX
s.r.l.

aggiunti diclorometano (550 ml) e dimetilformammide (88,5 ml; 1,15 moli) e si è trovato che il tenore d'acqua della miscela era dello 0,077%. Si è raffreddata la miscela a 0°C e si è fatto cadere a gocce per 1 h ossalilcloruro (174,1 g; 1,37 moli). Si è agitata la reazione a 0°C per 1 h ed a 10°C per 2 h e dopo ciò si è fatto evaporare il solvente a 37°C a pressione ridotta.

ESEMPIO 9

1-(N6-(FENILMETOSSO)CARBONIL-(L)-LISIL)-(L)-PROLINA

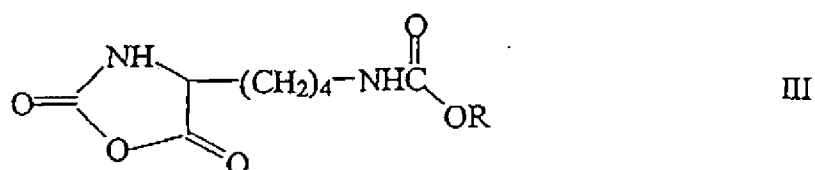
L'olio ottenuto dall'esempio 8 è stato sciolto in acetone (175 ml) e si è raffreddata la soluzione a -8°C. Si è caricato un reagente a 1L in ordine con acqua (1040 ml) e carbonato di potassio (463 g); si è agitata la miscela fino al completo scioglimento e dopo ciò la si è raffreddata a -8°C. Si è aggiunta L-prolina (152 g) e si è agitata la miscela fino al completo scioglimento; si è aggiunto acetone (780 ml) ottenendo un sistema bifasico. La soluzione di N6-((fenilmetossi)carbonil)-L-lisina, N-carbossianidride in acetone è stata fatta cadere a gocce nel reagente per 1 h, mentre si è lasciata crescere la temperatura a 0°C. Si è agitata la reazione per 30 minuti dopo la fine dell'aggiunta.

Si sono filtrati i sali inorganici e si è estratto il filtrato due volte con toluene (445 ml ogni volta) dopo aver regolato il pH a 6,5 con il 37% di acido cloridrico (240 ml). Si è eseguita la separazione delle fasi a 30°C. Si è estratta la fase acquosa due volte con butanolo (740 ml ogni volta) dopo aver regolato il pH a 1,3 con il 37% di acido cloridrico (120 ml). Si sono raccolte le fasi organiche e si è regolato il pH a 10,7 con il 30% di idrossido di sodio (200 ml) mantenendo contemporaneamente la temperatura a 27°C. Si è determinata la resa del prodotto nella soluzione organica tramite analisi HPLC (1-(N6-(fenilmetossi)carbonil-(L)-lisil-(L)-prolina: resa: 55,8% da l-lisina).

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUIX
s.r.l.

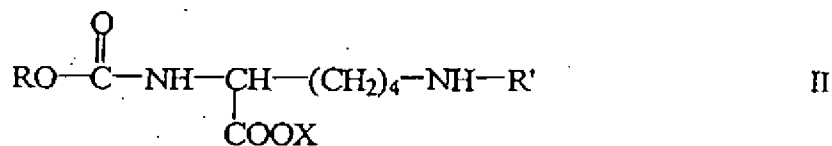
RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di un composto della formula III



in cui R è un gruppo alchilico, arilico o aralchilico lineare o ramificato, saturo o insaturo, sostituito o non sostituito avente da 1 a 30 atomi di carbonio,

comprendente una reazione (b) di un composto secondo la formula II



in cui R è come definito in precedenza ed X è idrogeno o un catione di un corrispondente sale, R' è COOR, COR o qualsiasi altro gruppo di protezione per le funzioni amminiche, in cui R è di nuovo come definito in precedenza,

con almeno un agente alogenante che produce un alogenuro acido tramite reazione sul gruppo COOX del composto della formula II e che è in grado

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUX
s.r.l.

rispettivamente di causare la formazione di anelli, a condizione che si escluda il tionilcloruro dagli agenti alogenanti da utilizzare.

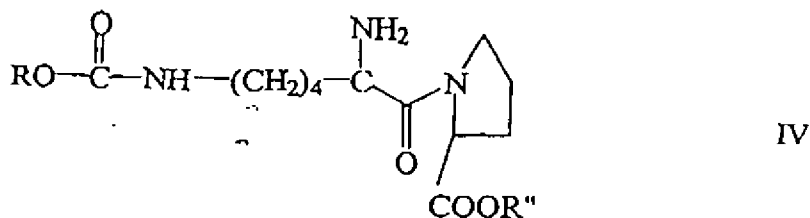
2. - Procedimento secondo la rivendicazione 1, comprendente una reazione (a) per far reagire lisina o un suo derivato con un aloformato della formula generale I



in cui R è definito come nella rivendicazione 1 e Hal rappresenta un atomo alogeno, preferibilmente Cl e Br

alla presenza di un mezzo acquoso alcalino, che può comprendere uno o più solventi organici, preferibilmente solventi mescolabili con acqua, per ottenere il composto II.

3. - Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, comprendente inoltre una reazione (c) per far reagire il composto della formula III con prolina o un suo derivato in un mezzo alcalino per ottenere un composto IV



in cui R è come definito nella rivendicazione 1 e R'' è H, un catione di un sale acido o un gruppo R.

4. - Procedimento per la preparazione di lisinopril o un suo derivato comprendente la reazione (b) come definita nella rivendicazione 1.

5. - Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui R è scelto dal gruppo comprendente allile, benzile, etile, isopropile, isobutile, terz-butile e tricloroetile.

6. - Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui gli agenti alogenanti sono scelti rispettivamente dal gruppo comprendente ossalchilcloruro, cloruro cianurico, PCl_3 , $POCl_3$, PCl_5 ed etere diclorometilico.

7. - Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui l'agente alogenante è ossialchilcloruro, che viene utilizzato preferibilmente insieme a DMF.

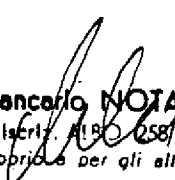
8. - Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui la fase (a) è eseguita ad un valore di pH tra 10 e 12 ad una temperatura tra 10°C e 30°C per un periodo di tempo tra due e sei ore, la fase (b) è eseguita in un

BUZZI, NOTARO &
ANTONIELLI D'OUIX
s.r.l.

solvente scelto tra chetoni, eteri ciclici e lineari, esteri, idrocarburi alogenati ed idrocarburi aromatici ad una temperatura tra 0°C e +30°C per un periodo di tempo tra due e sei ore, e la fase (c) è eseguita ad una temperatura tra -10°C e +10°C per un periodo di tempo tra 1 e 3 ore in un mezzo alcalino idroacetone.

9. Procedimento sostanzialmente come descritto e per gli scopi specificati .




Ing. Giancarlo NOTARO
N. iscriz. Albo 2587
In proprio e per gli altri